Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. Walter Schulte

Auswirkungen verschiedener antikonvulsiv wirkender Medikamente auf das EEG im akuten Versuch

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Johanna Huber, geb. Körber
aus Reutlingen

1970

Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. Walter Schulte

Auswirkungen verschiedener antikonvulsiv wirkender Medikamente auf das EEG im akuten Versuch

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Johanna Huber, geb. Körber
aus Reutlingen

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Mayer

Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c. W. Schulte

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Material und Methodik	2
III.	Ergebnisse und Tabellen	7
	1. Chlordiazepoxid	7
	2. Diazepam	12
	3. CHP-Barbiturat	17
	4. DH-Ca	22
IV.	Besprechung der Ergebnisse	27-39
V.	Zusammenfassung	40
VI.	Kurven- und Tabellenanhang	42
VII.	Literaturverzeichnis	56

Einleitung

Über EEG-Veränderungen nach der Gabe von central wirksamen Substanzen sind in der Literatur viele Versuche beschrieben. Es handelt sich dabei jedoch meist um Medikamentenverabreichung über lange Zeit oder in hohen Dosen.

In dieser Arbeit wurde ein akuter Versuch mit vier verschiedenen Medikamenten durchgeführt, denen allen antikonvulsive Wirksamkeit gemeinsam ist. Dabei wurden einmalige, geringe Dosen verabreicht.

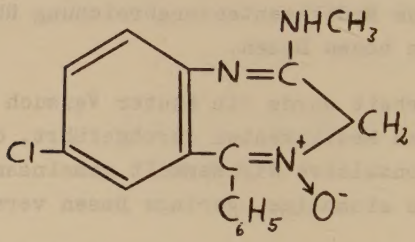
Das Ziel hierbei war, zu prüfen, ob sich bei diesem Versuch objektiv fassbare EEG-Veränderungen einstellen, und ob diese mit dem Auftreten von Veränderungen im subjektiven Befinden der Probanden übereinstimmen. Nebenbei wird hier noch die Frage geprüft, ob sich nach Einnahme solch geringer Medikamentendosen, einem fast alltäglichen Vorkommnis im heutigen Arbeitsprozess, EEG-Veränderungen zeigen, die auf eine Änderung der Hirnrindenaktivität und damit auch der Reaktionslage hinweisen.

Es soll hier festgestellt werden, worin sich die einzelnen Medikamente unterscheiden und was ihnen gemeinsam ist.

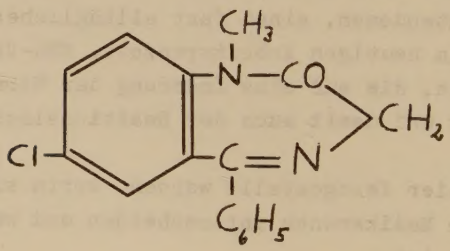
MATERIAL UND METHODIK

In dieser Arbeit wurden vier Medikamente in Tablettenform untersucht, die alle als Antikonvulsiva wirksam sind, dabei gehören zwei zur Gruppe der Tranquilizer.

1. Chlordiazepoxid (7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid)
   Librium(R)



2. Diazepam (7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on)
   Valium (R)



Als Dosis wurden gewählt:

Chlordiazepoxid

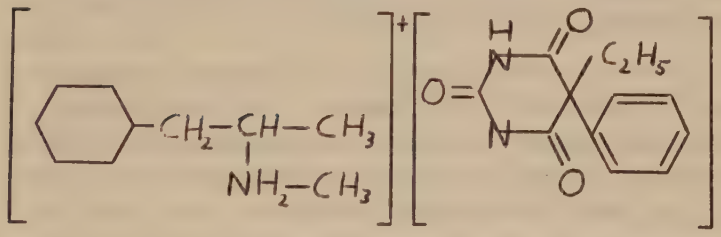
25 mg am 1. Versuchstag
10 mg am 2. Versuchstag

Diazepam

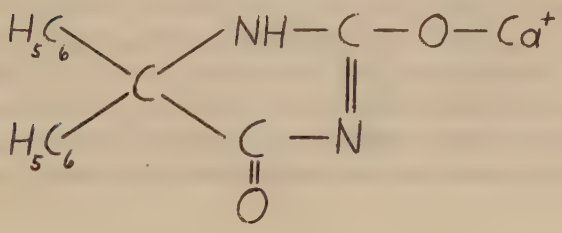
10 mg am 1. Versuchstag
5 mg am 2. Versuchstag

Die anderen beiden Präparate gehören

1. zur Gruppe der Barbiturate
   (1-1-cyclohexyl-2-methylaminopropan (CHP)
   + Phenyläthylbarbitursäure)
   Maliasin(R)



2. Zur Gruppe der Hydantoine
   Diphenylhydantoin-Calcium
   Phenhydan(R)



Folgende Dosen wurden verabreicht:

CHP-Barbiturat

25 mg am 1. Versuchstag
25 mg am 2. Versuchstag.

DH-Ca

108 mg am 1. Versuchstag (entsprechend 100 mg Diphenylhydantoin)
108 mg am 2. Versuchstag.

Jedes Medikament wurde je 20 Versuchspersonen verabreicht. Zum Teil handelte es sich bei den verschiedenen Versuchen um die gleichen Probanden, deren Ausgangswert jeweils übernommen wurde. Zwischen den einzelnen Medikamentenwerten lag eine Zeitspanne von vier Wochen, so daß es zu keiner Überschneidung der Medikamentenwirkung kommen konnte.

Alle Versuchspersonen waren Studenten und Studentinnen im Alter von 20 - 30 Jahren, vorwiegend männlichen Geschlechtes. Eine grob orientierende Untersuchung ergab, dass es sich um gesunde Personen handelte, die keine Medikamente einnahmen.

Die Versuchsanordnung war folgende:
Am 1. Versuchstag wurde nachmittags das EEG abgeleitet, um den Leerwert zu bestimmen. Dabei wurde besonders darauf geachtet, dass vorher weder Tabletten eingenommen noch Alkohol getrunken worden war. Diese Bedingungen galten für die gesamte Versuchsdauer. Um 22.oo Uhr , kurz vor dem Zubettgehen, wurde die erste Dosis eingenommen, die zweite am nächsten Morgen, dem zweiten Versuchstag, um 7.oo Uhr. Die Versuchspersonen wurden von ihrer Wohnung mit dem Auto abgeholt und um 8.oo Uhr wurde das zweite EEG, der Medikamentenwert,

abgeleitet. Während dieser Ableitung hatten die Probanden Kopfrechnungen aus dem großen Einmaleins zu lösen. Diese Aufgabe wurde nur bei Diazepameinnahme versucht, da sämtliche Versuchspersonen nach Verabreichung dieses Medikamentes müde waren. Jede Versuchsperson wurde am zweiten Versuchstag über ihr subjektives Befinden befragt. Nach Ableitung des zweiten EEG war der Versuch beendet.

Die Ableitung erfolgte mit Hilfe eines EEG-Apparates der Firma ALVAR. Verwendet wurden die üblichen Pilz-Elektroden. Sie wurden so über beide Hemisphären verteilt, dass auf jeder Seite fünf Elektroden sassen, die sowohl gegeneinander als auch gegen das Ohr abgeleitet wurden (KORNMÜLLER, JANZEN, JUNG). In dieser Arbeit wurden jedoch nur zwei unipolare Ableitungen über der linken Hemisphäre rechnerisch ausgewertet:

1. frontal zum Ohr,
2. parieto-occipital zum Ohr.

Um eine genaue Aussage zu erreichen, vor allem zum Nachweis von Abänderungen der hirnelektrischen Tätigkeit sehr diskreter Art (GÄNSHIRT), wurde die automatische Frequenzanalyse benutzt. Der Frequenzanalysator stammte ebenfalls von der Firma ALVAR (FISCHGOLD et al., KAISER).

Die Dauer der Ableitung betrug jeweils drei Minuten. Der Analysator wertete in einer Folge von 10 Sekunden sechzehn Frequenzen aus. Analysierte Frequenzen unter 2/sec wurden von der Arbeit ausgeschlossen, weil in diesem Bereich Artefakte vom Gehirnrythmus nicht mit Sicherheit unterschieden werden können. Das obere Ende des benützten Spektrums lag bei 28/sec da bekannt ist, dass oberhalb dieses Frequenzbereiches

Muskelpotentiale die Analysenergebnisse beeinflussen (ELLIS, LAST). Der Analysator war so geeicht, dass ein Ausschlag von 1 cm Höhe 0,5 Mikrovolt entsprach.
Jeder Ausschlag des Analysators setzte sich aus den Komponenten Amplitude und Frequenz zusammen. Zur besseren Erläuterung sei auf den Ausschnitt aus einem Kurvenbild im Kurven-Anhang verwiesen, Kurve 1. Bei der Auswertung wurden sowohl im Leer- als auch im Medikamentenwert eine Serie von 50 Sekunden, d.h. also 5 Frequenzspektren, gezählt. Diese Zeitspanne wurde gewählt, um den Variabilitätsverhältnissen des Einzelnen Rechnung zu tragen.
Dabei wurden drei Spektren hintereinander und dann im Abstand von 1 Minute zwei Spektren hintereinander ausgewertet. Von jeder einzelnen vom Analysator aufgezeichneten Frequenz wurde die Ausschlagshöhe in Zentimeter gemessen. Die entsprechenden Frequenzen, also sämtliche Wellen von z.B. 2/sec, 12/sec, 28/sec usw. wurden jeweils pro Frequenz addiert und durch 5 dividiert, somit ergab sich von jeder einzelnen Frequenz ein Mittelwert.
Der Leerwert wurde gleich 100% gesetzt und der Medikamentenwert damit verglichen. Seine Zu- oder Abnahme in Prozent wurde in bezug auf den Leerwert angegeben. Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde der Zeichentest angewandt (WEBER).

ERGEBNISSE UND TABELLEN

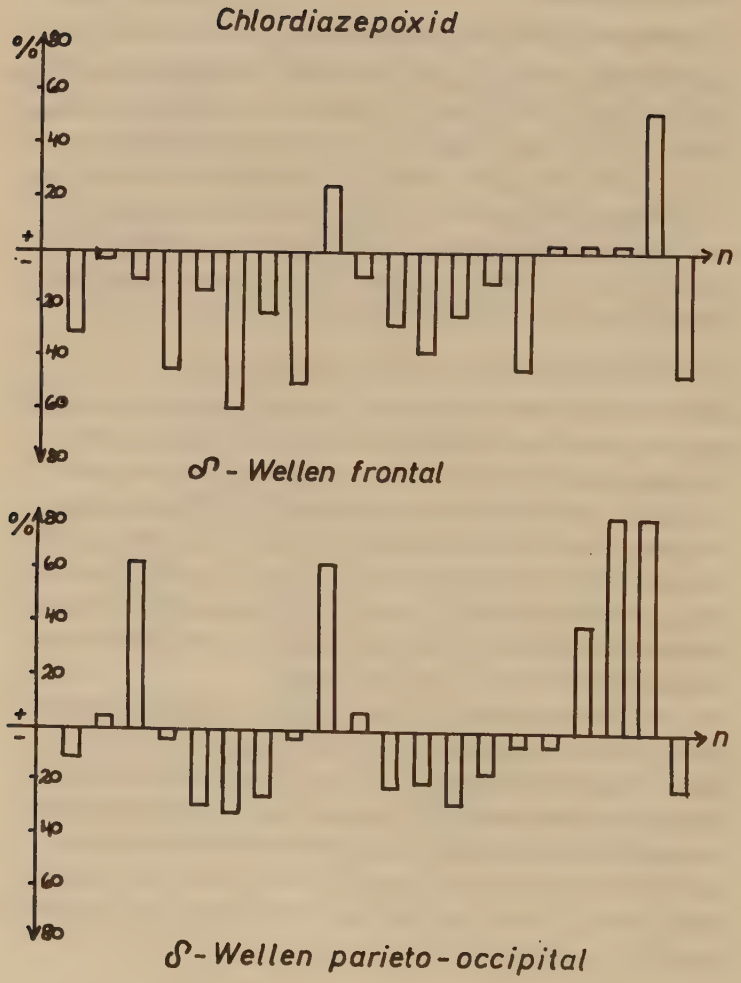
Chlordiazepoxid

1. Frontale Ableitung zum Ohr:

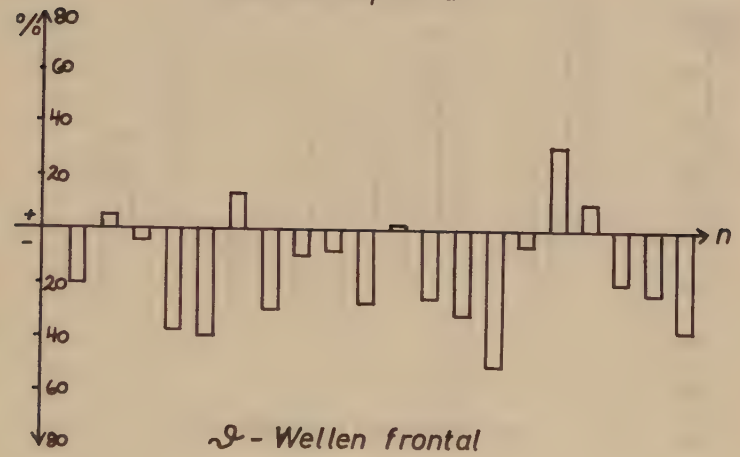
Im Bereich der langsamen Wellen 2 - 7/sec zeigt sich eine Abnahme der Ausschlagshöhe des Frequenzanalysators, diese Reduktion ist jedoch nicht signifikant ($p > 0,5$). Ebenso nehmen die α -Wellen bei 13 von 20 Versuchspersonen ab. Die β -Wellen sind bei 11 von 20 Versuchspersonen, also nicht signifikant, gegenüber dem Leerwert erhöht. Die genaue Verteilung wird in der Abbildung dargestellt.

2. Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr:

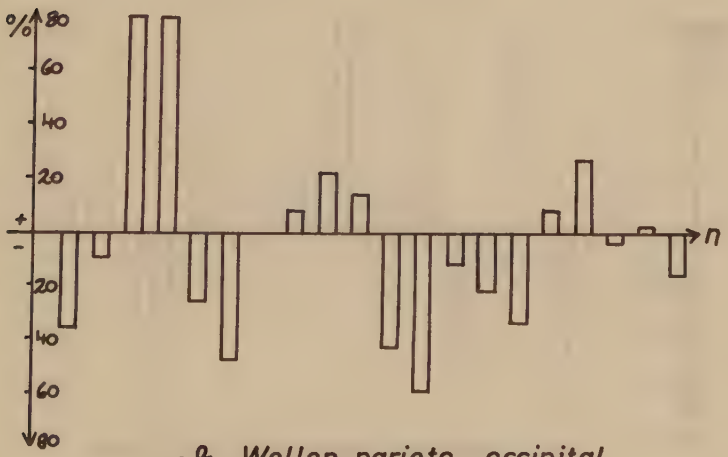
Hier findet sich eine signifikante Abnahme ($p < 0,5$) im langsamen Frequenzspektrum. Bei 15 von 20 Versuchspersonen erkennt man eine Reduktion der Ausschläge. Die α -Wellen nehmen bei 11 Versuchspersonen zu, dies ist ebensowenig signifikant wie die Abnahme im β -Frequenzbereich, bei 11 Versuchspersonen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass man eine abnehmende Tendenz des Gesamt-Spektrums nach Chlordiazepoxideinnahme erkennen kann.
An subjektiven Erscheinungen fiel einigen Probanden auf, dass sie unruhiger und weniger tief schliefen und einigemale aufwachten. Weitere subjektive Veränderungen wurden nicht angegeben. Sämtliche Versuchspersonen konnten ungehindert am zweiten Versuchstag ihre normale Arbeit verrichten, sie waren weder müde, noch fühlten sie sich psychisch alteriert.
Tabelle 1, 2, 3 und 4.


Chlordiazepoxid
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
δ - Wellen frontal
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
δ - Wellen parieto - occipital

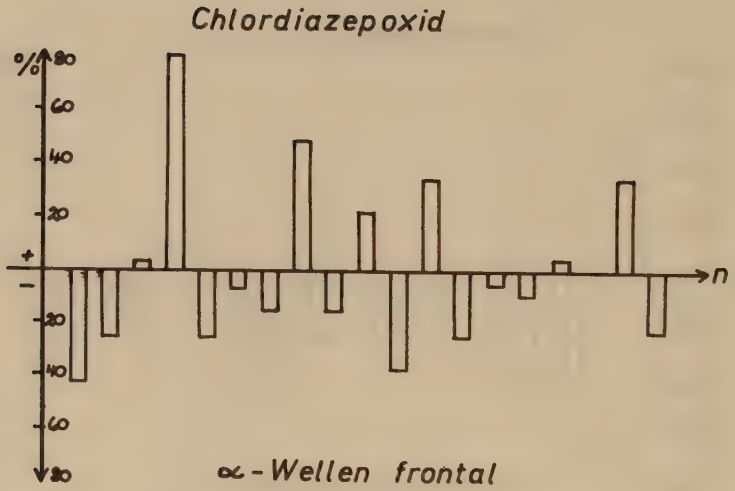
Chlordiazepoxid



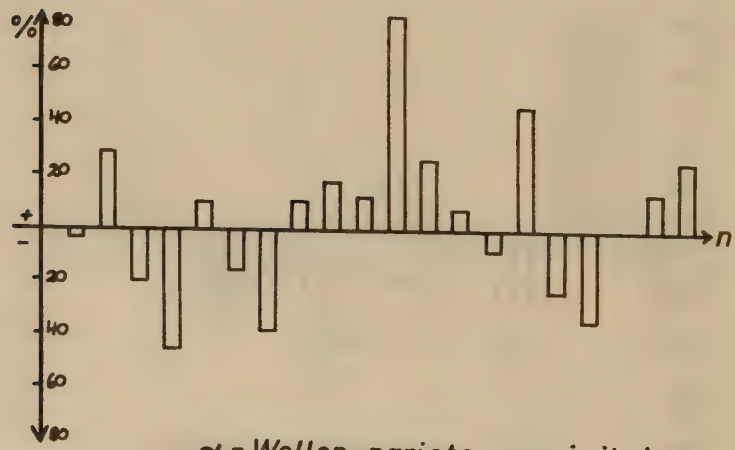
$\mathcal{S}$ - Wellen frontal



$\mathcal{S}$ - Wellen parieto - occipital

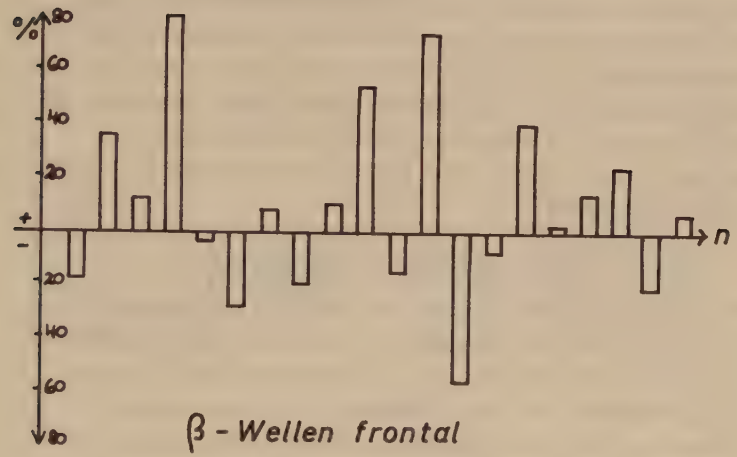


α-Wellen frontal

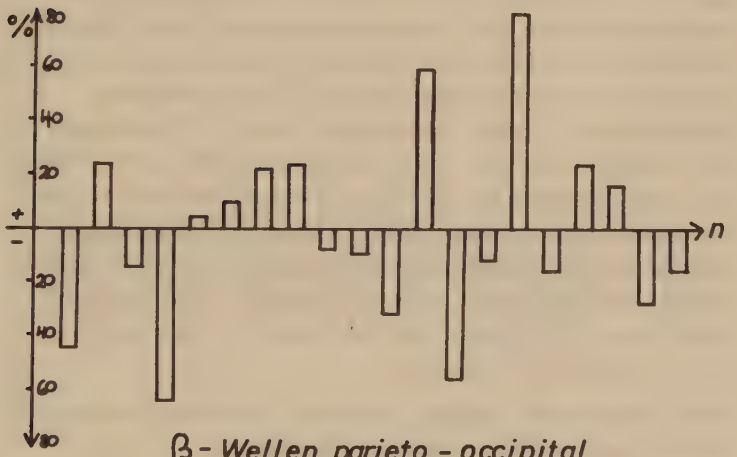


α-Wellen parieto-occipital

Chlordiazepoxid



β - Wellen frontal



β - Wellen parieto - occipital

Diazepam

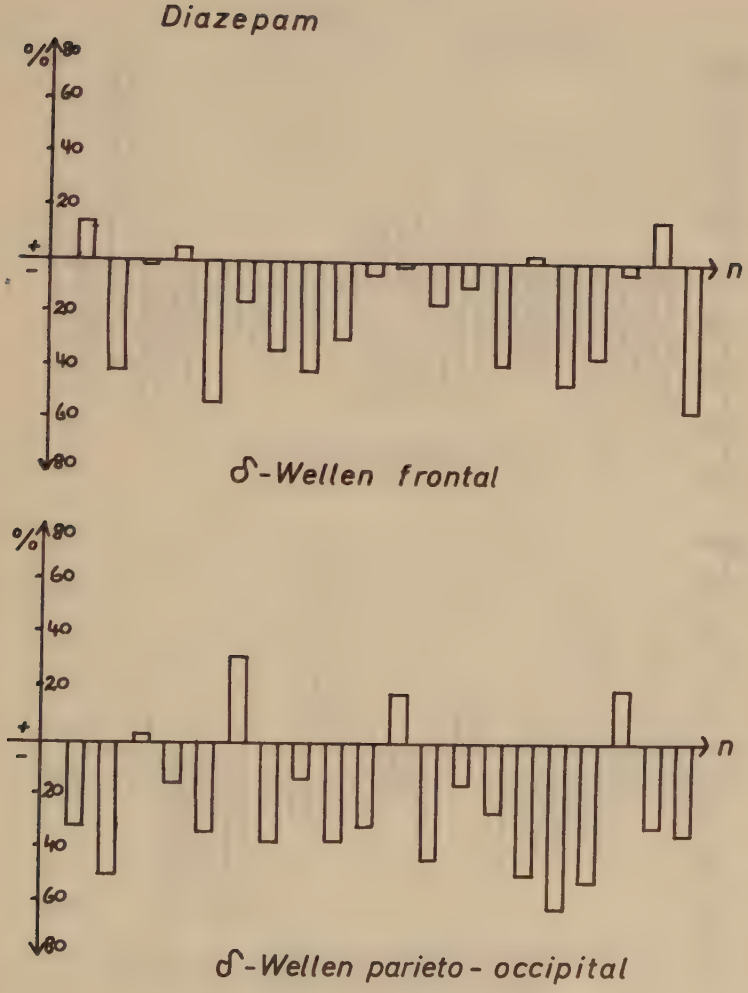
1. Frontale Ableitung zum Ohr:

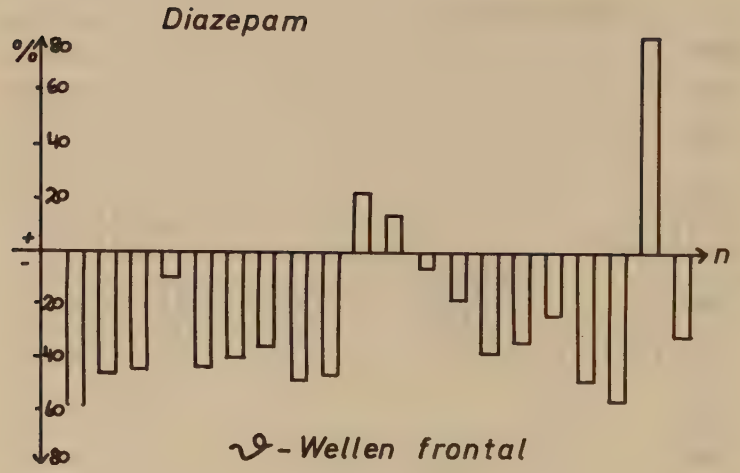
Es stellt sich eine signifikante Abnahme der Ausschläge des Frequenzanalysators im langsamen Frequenzbereich 2 - 8/sec ein bei 16 und 17 von 20 Versuchspersonen. Die Abnahme bei den α-Wellen ist mit 19 von 20 Versuchspersonen signifikant. Die β-Wellen sind mit 13 Versuchspersonen nicht signifikant reduziert.

2. Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr:

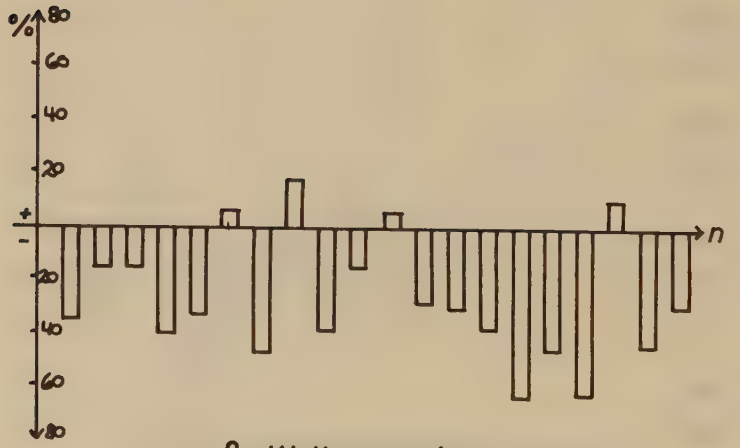
Wie frontal findet sich auch hier eine Reduktion der δ und ϑ-Wellen, jeweils bei 16 Versuchspersonen. Die α-Wellen nehmen bei 13 Probanden ab. Signifikant wiederum ist der Rückgang der Ausschläge im schnellen Teil des Spektrums (14 Versuchspersonen von 20). Subjektiv zeigt sich bei der Mehrzahl der Versuchspersonen eine Beeinträchtigung ihrer Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Kopfrechnungen, die während der Ableitung gelöst werden mußten, brachten nach langer Rechenzeit falsche Ergebnisse. Die Versuchspersonen gaben an, in der Nacht tiefer als sonst geschlafen zu haben. Sie waren am zweiten Versuchstag noch müde. Eine weibliche Versuchsperson zeigte sich ataktisch und benommen, sie konnte nicht alleine gehen und war unfähig, ihre normale Arbeit zu verrichten. Auf Befragen hin gab sie eine Alkoholintoleranz an.

Diese Ergebnisse zeigen in allen Ableitungen eine eindeutige Reduktion aller Frequenzen.
Tabelle 5, 6, 7 und 8.

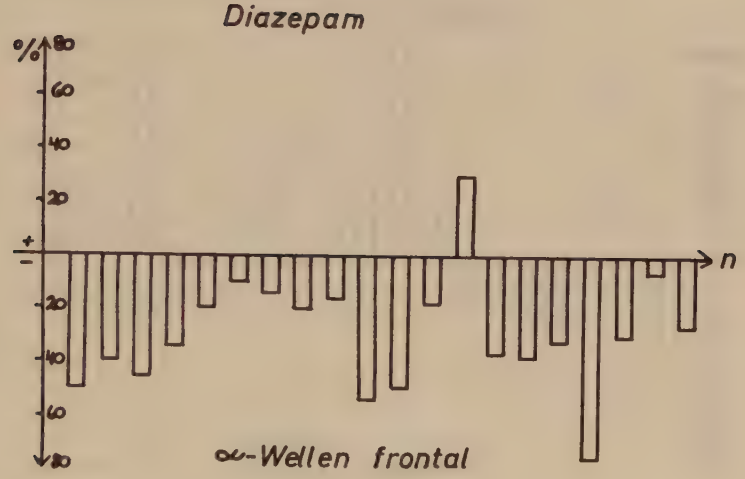

Diazepam
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
δ-Wellen frontal
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
δ-Wellen parieto-occipital



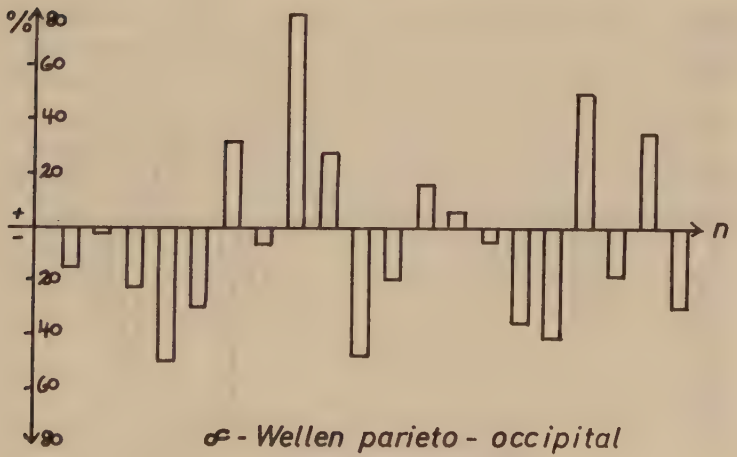
ϑ - Wellen frontal



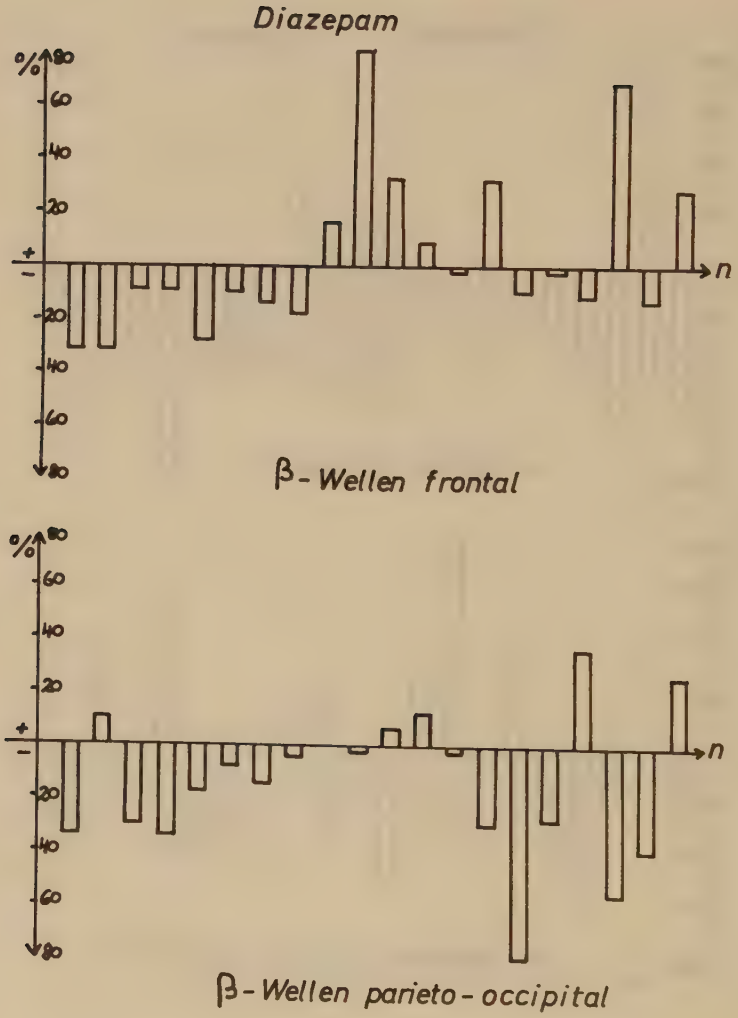
ϑ - Wellen parieto - occipital



∝-Wellen frontal



∝ - Wellen parieto - occipital


Diazepam
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
β - Wellen frontal
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
β - Wellen parieto - occipital

CHP-Barbiturat

1. Frontale Ableitung zum Ohr:

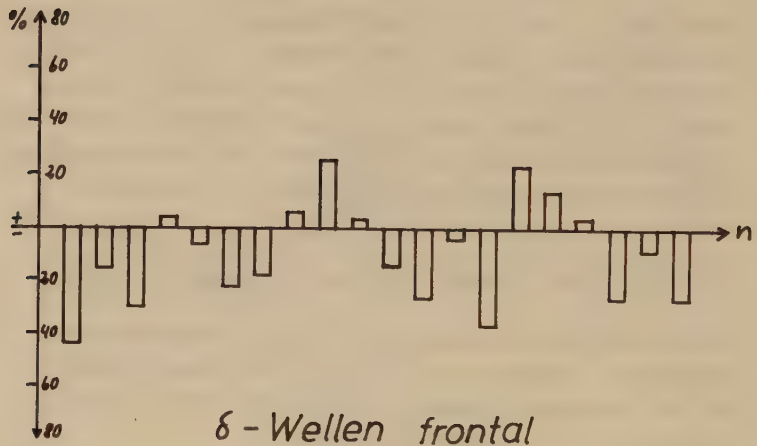
Hier ergibt sich mit einem Rückgang bei 13 Versuchspersonen keine signifikante Abnahme bei den δ-Wellen. Eine signifikante Verminderung der ϑ-Wellen tritt bei 15 Versuchspersonen auf. Die α-Wellen sind bei 12 Versuchspersonen vermindert. Im schnellen Frequenzbereich finden sich 10 Ab- und 10 Zunahmen.

2. Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr:

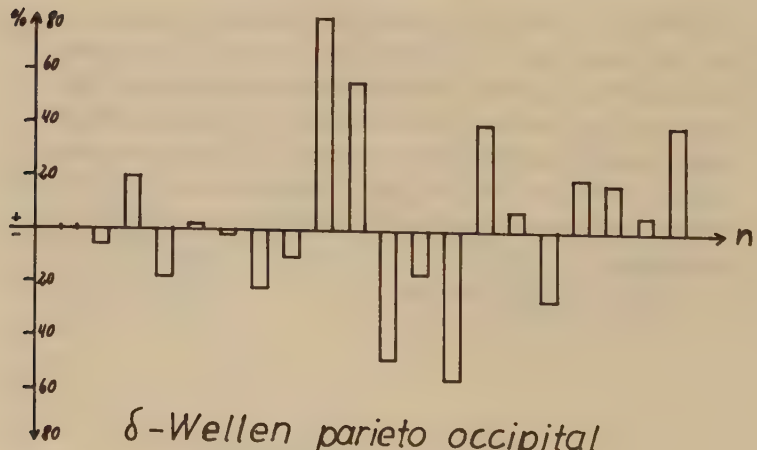
10 und 13 Versuchspersonen zeigen im langsamen Bereich eine Zunahme der δ und ϑ-Wellen. Ebenfalls bei 13 Versuchspersonen sind die α - und β-Wellen gegenüber dem Leerwert vermehrt.

Subjektiv fanden sich folgende Veränderungen:
Die Mehrzahl gab an, "gut" und "tiefer" als sonst geschlafen zu haben. Einige Versuchspersonen fühlten sich am zweiten Versuchstag etwas müde. Eine männliche Versuchsperson fühlte sich ausgesprochen zerschlagen. Er war völlig unkonzentriert und konnte keiner Arbeit nachgehen, er konnte aber auch nicht schlafen.
Tabelle 9, 10, 11 und 12.

CHP-Barbiturat

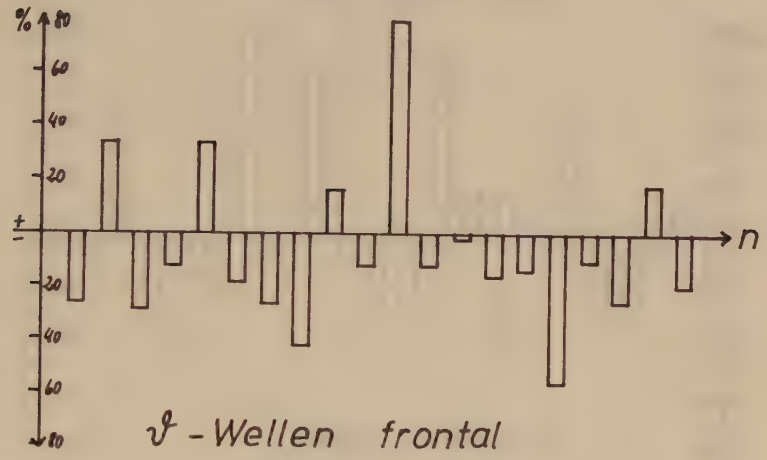


δ - Wellen frontal



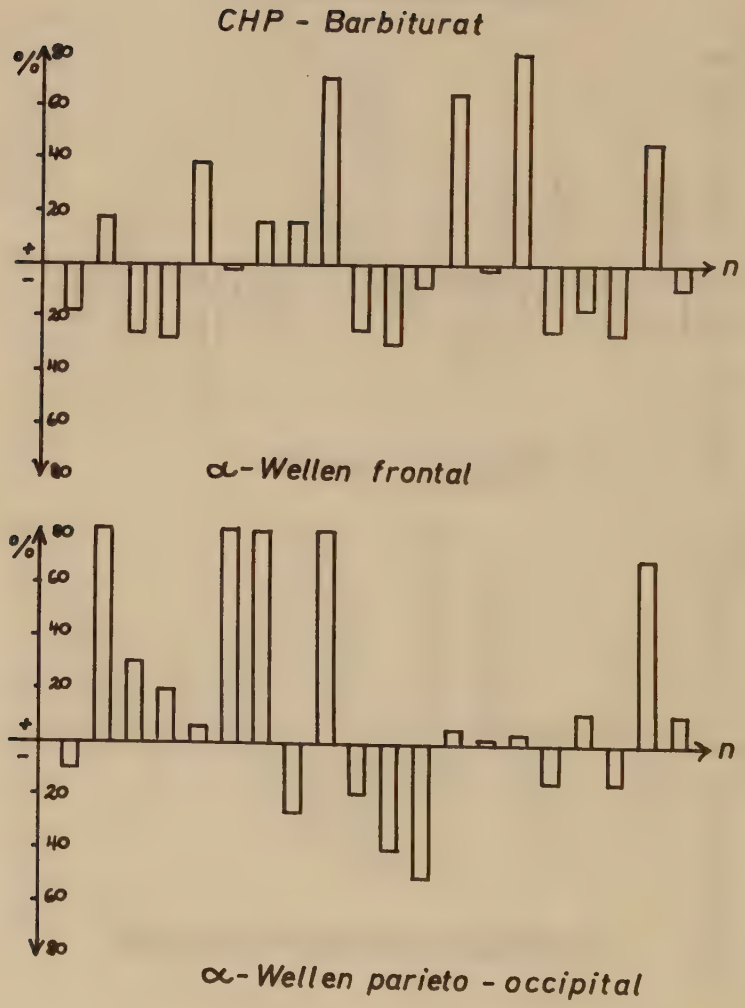
δ-Wellen parieto occipital

CHP-Barbiturat

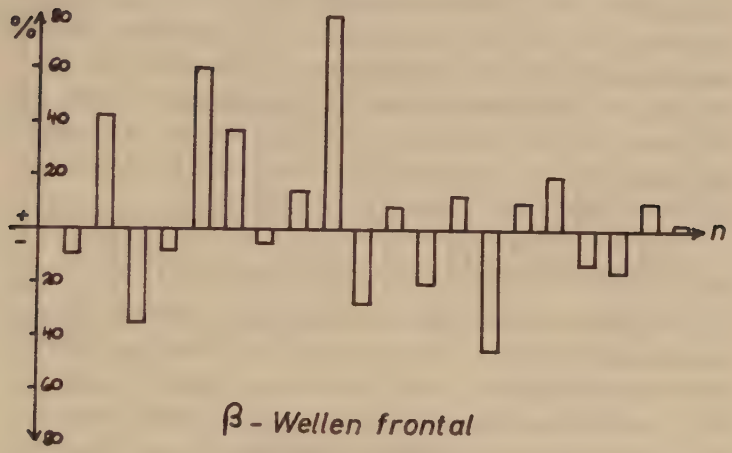


ϑ - Wellen frontal

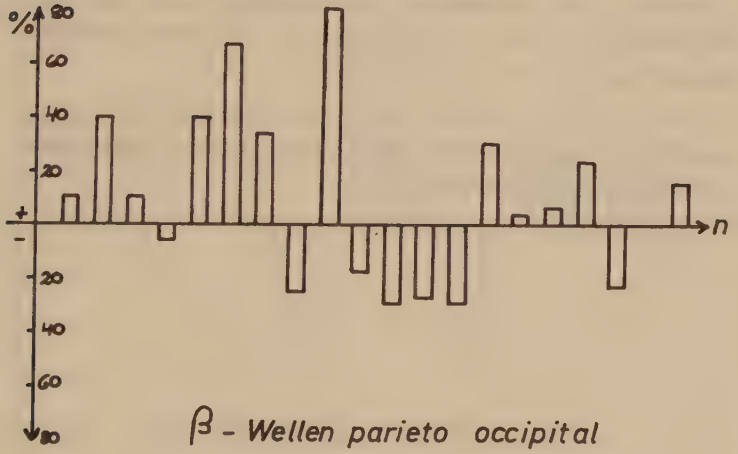
ϑ - Wellen parieto occipital


CHP - Barbiturat
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
α-Wellen frontal
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
α-Wellen parieto - occipital

CHP - Barbiturat



β - Wellen frontal



β - Wellen parieto occipital

DH-Ca

1. Frontale Ableitung zum Ohr:

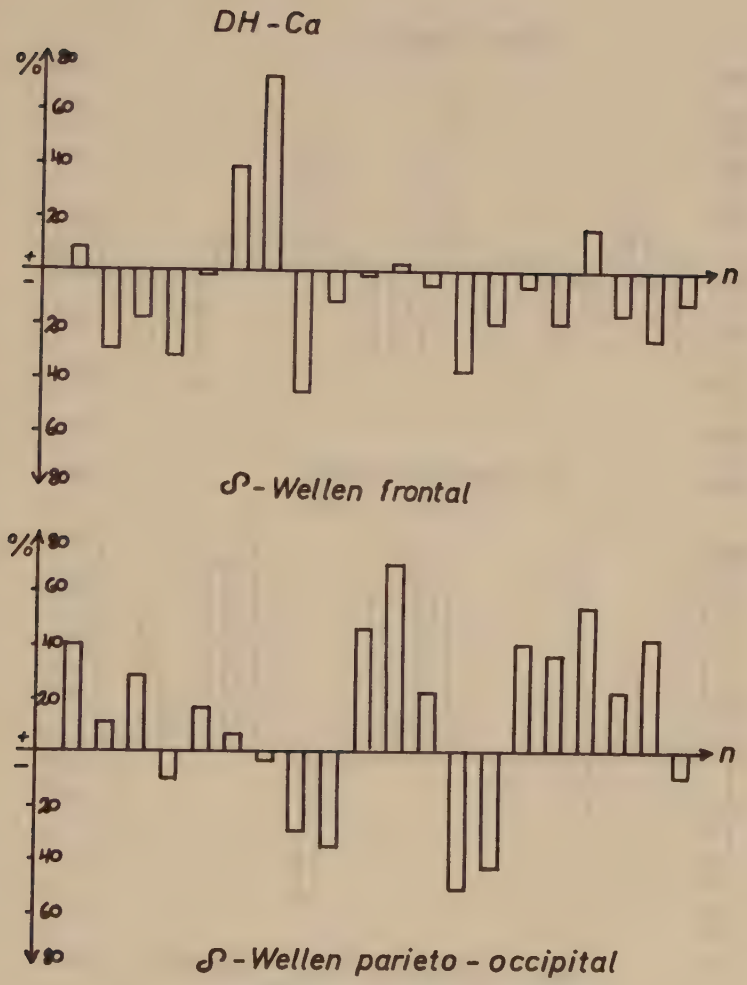
Im Bereich der δ-Wellen zeigt sich eine signifikante Abnahme, die bei 15 Versuchspersonen auftritt. Nicht signifikant ist der Rückgang im ϑ-Bereich, wo er nur bei 11 Versuchspersonen in Erscheinung tritt. Indifferent zeigen sich die α-Wellen wo je 10 Probanden eine Zu- und Abnahme aufweisen. Bei 11 Versuchspersonen sind die β-Wellen reduziert..

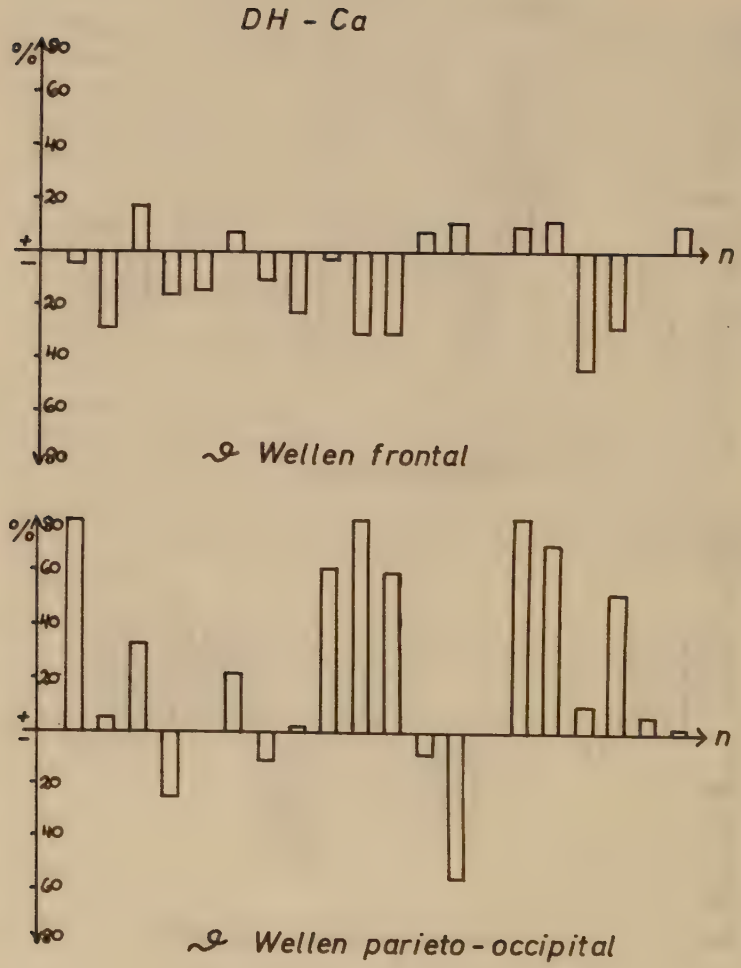
2. Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr:

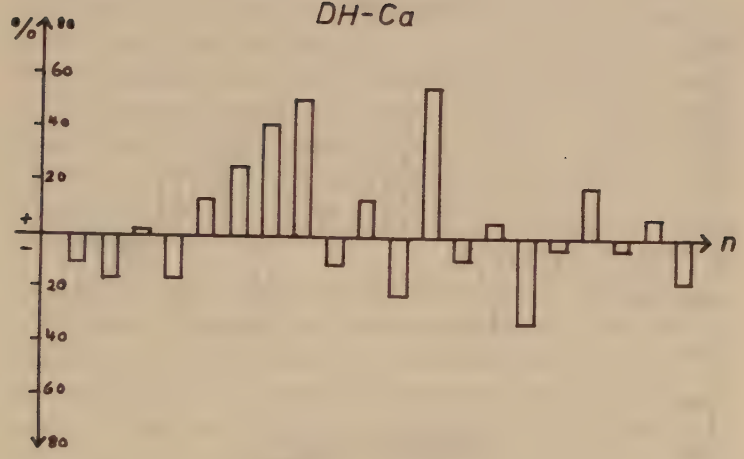
Im langsamen Frequenzbereich zeigen 13 Versuchspersonen eine Zunahme, ebenso sind die ϑ-Wellen bei 14 Versuchspersonen, und damit signifikant, gegenüber dem Ausgangswert vermehrt. Signifikant, bei 16 Versuchspersonen, ist die Zunahme im mittleren Spektrum, den α-Wellen, nicht signifikant ist sie bei den β-Wellen. Hier zeigen 13 Probanden erhöhte Ausschläge.

Veränderungen im subjektiven Befinden nach Einnahme von DH-Ca traten nicht auf, keiner der 20 Probanden fühlte sich alteriert.

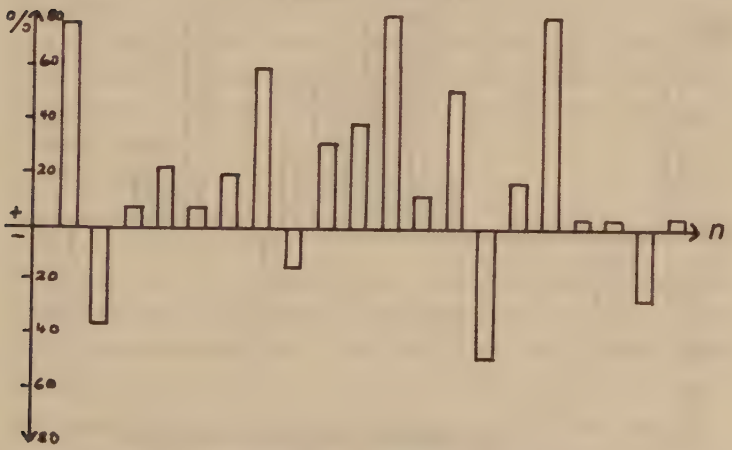
Tabelle 13, 14, 15 und 16.


DH - Ca
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
δ - Wellen frontal
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
δ - Wellen parieto - occipital

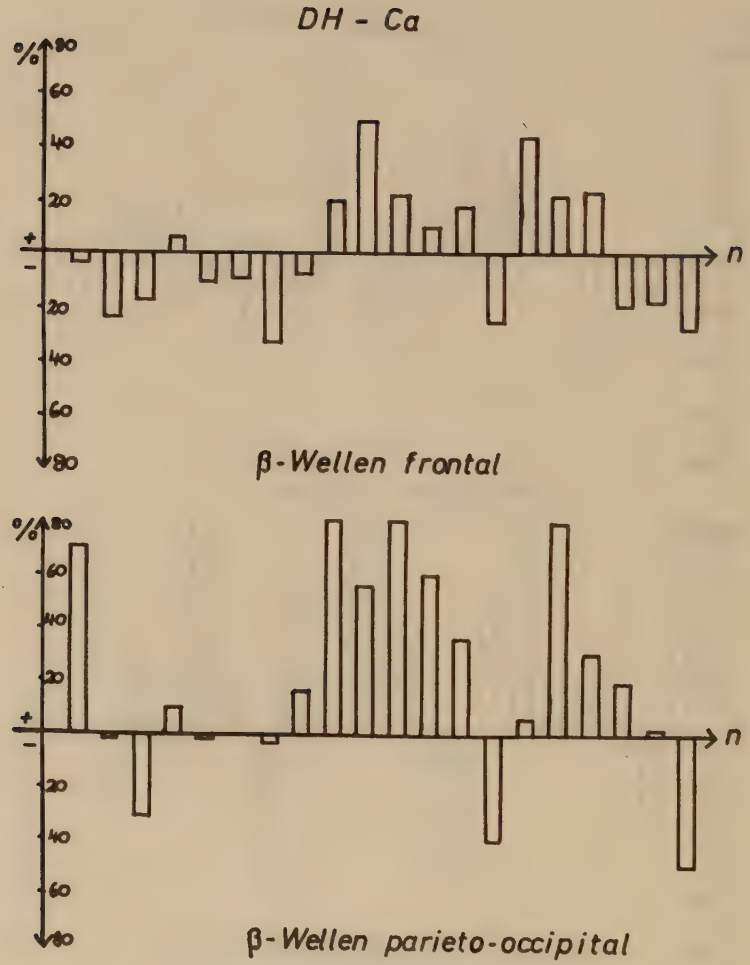

DH - Ca
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
Wellen frontal
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
Wellen parieto - occipital



α -Wellen frontal



α -Wellen parieto occipital


DH - Ca
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
β-Wellen frontal
%
80
60
40
20
+
-
20
40
60
80
n
β-Wellen parieto-occipital

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Es wurde bei 20 Versuchspersonen der EEG-Leerwert und nach lo Stunden der Medikamentenwert abgeleitet. Eine Stunde vor der zweiten Ableitung nahmen die Versuchspersonen eine Auffrischungsdosis zu sich, die bei Chlordiazepoxid und Diazepam unter der der ersten Dosis lag. Nach Abnahme des EEG wurden die Versuchspersonen über ihr subjektives Befinden befragt, bei einem Medikament hatten die Probanden einfache Kopfrechnungen zu lösen.

Es wurden vier verschiedene Medikamente, Chlordiazepoxid und Diazepam als Benzodiazepinderivate, CHP-Barbiturat als Barbiturat und DH-Ca als Diphenylhydantoin(DH), in ihrer Wirkung auf das EEG untersucht. Alle vier Pharmaka erheben den Anspruch, als Antikonvulsiva wirksam zu sein. Bevor auf diese Gemeinsamkeit eingegangen wird, seien hier die einzelnen Präparate in ihren pharmakologischen Eigenschaften, ihren Wirkungen auf das EEG und den in der Literatur beschriebenen Angriffspunkten am ZNS kurz beschrieben.

Chlordiazepoxid

Chlordiazepoxid gehört zu den Tranquilizern. Darunter versteht man eine Gruppe von Medikamenten, die Angst- und Spannungszustände lösen und eine seelische Ausgeglichenheit (Ataraxia) herbeiführen (SCHMID).

Im Vordergrund der Wirkungen von Chlordiazepoxid steht daher das Lösen von Angst- und Spannungszustän-

den, was mit Sedierung verbunden ist. Weiter bewirkt das Präparat im Tierversuch bei niedriger Dosierung eine Muskelentspannung und stimuliert den Appetit (RANDALL, HEISE et al.). Ferner sei hier die antikonvulsive Wirkung des Medikamentes hervorgehoben die nach LOWELL bei Gaben von mittleren Dosen in Kraft tritt. Nebenwirkungen auf das Herz- und Kreislaufsystem, wie Depression des Blutdruckes und Veränderung der Herzaktion sind nicht festzustellen (RANDALL, SCHALLEK et al., SCHALLEK et al.). Als wichtigste Überdosiserscheinung seien hier Ataxie und Benommenheit genannt. Die in vielen Arbeiten über Chlordiazepoxid beschriebene Wirkung des Medikamentes auf das EEG wird am besten mit Hilfe des "Chlordiazepoxid-Effektes", als erstes von KAIM, und von TOWLER detailliert, beschrieben gezeigt (GIBBS et al., ALLISTER et al.). Im EEG findet man eine Vermehrung der schnellen Frequenzen, beginnend in den frontalen Gebieten, welche dazu neigen, die normale α -Hintergrundsaktivität zu verdrängen oder undeutlich zu machen (JEAVONS, TURNER et al., MONROE). Dieser Effekt tritt ein nach oralen Gaben von 30 bis 40 mg nachdem diese Dosis einige Tage lang gegeben wurde (WINFIELD, AIVAZIAN). Nach gleicher Zeit ergibt sich auch eine Besserung der psychischen Alteration.

In vorliegender Arbeit wird nun deutlich, dass der "Chlordiazepoxid-Effekt" nach einmaliger Verabreichung einer mittleren Dosis nicht voll zum Tragen kommt. In der frontalen Ableitung zeigt sich zwar eine Abnahme der α - und eine Zunahme der β -Wellen, bei beiden jedoch nicht signifikant. Parieto-occipital zeigt sich kein "Chlordiazepoxid-Effekt", was

bei dieser Dosis auch nicht erwartet wurde. Es ist interessant, dass sich der beschriebene Effekt in diesem Versuch frontal abzeichnet, was im Gegensatz zu den oben erwähnten Versuchen von WINFIELD und AIVAZIAN steht. Die Zunahme der β-Wellen frontal und der α-Wellen parieto-occipital erklärt vielleicht die einzig auffällige subjektive Veränderung der Versuchspersonen: Sie schliefen unruhiger und wachten öfters auf. Die nach längerer Anwendung von Chlordiazepoxid in der Literatur beschriebenen Erscheinungen wie Müdigkeit und Ataxie, traten hier nicht auf.

Zum Schluß sei noch kurz auf die Frage des Angriffspunktes von Chlordiazepoxid am ZNS eingegangen. Dieser ist noch weitgehend ungeklärt (WINFIELD, AIVAZIAN). Wahrscheinlich ist wohl, gemäss dem breiten Wirkungsspektrum von Chlordiazepoxid, dass es sowohl auf subcorticale als auch auf corticale Zentren wirkt. SCHMID meint, dass Chlordiazepoxid vor allem das limbische System hemmend beeinflußt. Andere Autoren sind der Ansicht, dass es direkt die Aktivität der Formatio reticularis vermindert. Ebenso weisen Tierversuche, die mit Appetiterhöhung einhergehen, darauf hin, dass hypothalamische Funktionen direkt oder indirekt betroffen werden (KESHINER, LLOYD-SMITH). GIBBS und GIBBS zeigen ebenfalls an Tierversuchen, bei denen die Formatio reticularis pharmakologisch oder elektrisch stimuliert wird, dass die α-Aktivität ab und die β-Aktivität zunimmt.

Diazepam

Diazepam, ebenfalls ein Tranquilizer, zeigt die gleichen Wirkungen wie Chlordiazepoxid. Dazuhin gilt Diazepam als hervorragendes Muskelrelaxans (in der Geburtshilfe als "Wehenbremse" verwendet). Die Wirksamkeit von Diazepam ist an allen Angriffspunkten, dies haben Tierversuche und klinische Experimente ergeben, wesentlich grösser bei gleich niedriger Toxizität wie Chlordiazepoxid. Diazepam wirkt als Tranquilizer und Muskelrelaxans ungefähr fünfmal so stark wie Chlordiazepoxid und ungefähr zehnmal so stark wie ein Antikonvulsivum (RANDALL, SWINYARD, FELDMAN, BARSA et al.). Die Gabe von hohen kumulierenden Dosen (15 mg /kg innerhalb von drei Stunden) führt bei Hunden zu einem geringen Blutdruckabfall und zu einer Reduzierung des Herzschlages. Die Atmung bleibt in normalen Grenzen. Als Nebenwirkungen werden bei Diazepam Ataxie, Benommenheit, Verlangsamung und Vergesslichkeit beschrieben (TOWLER, DI FRANCESCO).

Die Wirkung von Diazepam auf das EEG ist charakteristisch und ähnelt der von Chlordiazepoxid: Es treten, zuerst frontal, β -Wellen in einer Frequenz von 20 bis 30/sec auf. Die β -Wellen pflanzen sich über die gesamte Hirnrinde fort, dabei tritt eine Spannungsminderung und eine Reduktion der α -wellen ein. Bei ansteigenden Dosen wird der normale α -Rhythmus ersetzt (TOWLER et al., METCALF et al., SVENSON et al., WINFIELD, AIVAZIAN). TOWLER et al. beschreiben obige Veränderungen nachdem Diazepam mindestens 6 - 7 Tage lang in oralen Dosen von 15 - 20 mg/die verabreicht wurde. METCALF et al.

dagegen beschreiben das Auftreten von β -Wellen im EEG nach einmaliger parenteraler Gabe von 10 mg.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen eine Abnahme aller Frequenzen frontal und parieto-occipital, also auch der β -Wellen. Dieser Befund stimmt auch mit dem subjektiven Befund bei sämtlichen Versuchspersonen überein, worauf weiter unten nochmals näher eingegangen werden wird. An dieser Stelle soll betont werden, dass sich bei einmaliger mittlerer Dosierung von Diazepam bereits eine EEG-Änderung einstellt, die in der Literatur erst bei Diazepam-Gaben über längere Zeit beschrieben wird.
Der Angriffspunkt von Diazepam am ZNS ist, wie der von Chlordiazepoxid, noch umstritten. Die pharmakologische Prüfung zeigt, dass Diazepam schon bei niedriger Dosierung eine Wirksamkeit auf das limbische System ausübt. So werden die Corpora amygdalae und der Hippocampus, die mit dem emotionalen Verhalten in enger Beziehung stehen, unterdrückt (RANDALL). Erst bei hoher Dosierung zeigt sich eine direkte Einwirkung auf den Cortex in Form einer Unterdrückung. Der muskelrelaxierende Effekt erklärt sich durch eine Hemmung der spinalen Reflexe (PODIWINSKY).

CHP-Barbiturat

CHP-Barbiturat, das zu 60% Barbitursäure enthält, ist eine salzartige Verbindung der Phenyläthylbarbitursäure mit einer leicht zentral erregenden Substanz, dem CHP. Dieses Medikament ist als ausge-

sprochenes Antikonvulsivum in der Therapie der Anfallskrankheiten nicht mehr wegzudenken. Dabei werden das breite Wirkungsspektrum, der rasch einsetzende krampfhemmende Effekt und die geringe Toxizität besonders geschätzt (PENIN). Wie der Tierversuch zeigt, kommt es schon bei geringsten Dosen zu therapeutischen Effekten.
Als Nebenwirkungen fallen besonders initiale Gewichtsabnahme und gereizte Stimmung auf, letzteres wird von PENIN darauf zurückgeführt, dass es zu einer medikamentösen Unterdrückung von Anfällen kommt. Weitere Nebenwirkungen zeigen sich in Form von Müdigkeit, Unruhe und Schlaflosigkeit (SCHIEFER et al.). Nachteilige Wirkungen auf das Herz- und Kreislaufsystem sind in der Literatur nicht beschrieben.
LENNOX fand, dass relativ geringe Dosen von Pentobarbital β-Wellen von 20 bis 30/sec mit mittlerer und niedriger Amplitude produzieren und dies besonders im frontalen und parietalen Lappen. Er weist aber auch auf Ergebnisse hin, in denen keine EEG-Veränderung nach Barbiturat-Applikation auftrat und beschreibt andere, in denen es zum Ansteigen der langsamen Frequenzen kam. Barbitaldosen, die ungenügend sind, Schlaf zu erzeugen, rufen im EEG Veränderungen hervor, die gewöhnlich, aber nicht immer, in Richtung schneller Aktivität gehen. Diese Veränderungen werden auch von ESSIG und FRAZER beschrieben. GIBBS und MALTBY berichten, dass nach längerer Gabe des Medikamentes und steigender Dosis Wellen im langsamen Bereich des Frequenzspektrums hervortraten, dies erinnert an das Schlaf-EEG (DROHOKI et a.), und die Gesamtamplitude stieg.

Erste EEG-Veränderungen wurden nach einwöchiger Barbiturateinnahme registriert. Weiterhin stellte sich bei mehreren Versuchspersonen eine Reduktion der α -Wellen ein.
In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen frontaler und parieto-occipitaler Ableitung. Während in Ersterer bis auf die β -Wellen eine Reduktion der Frequenzen zu erkennen ist, zeigt sich in Letzterer eine Zunahme der α -und β -Wellen. Dieser letztgenannte Befund stimmt mit dem anderer Autoren überein, die diesen aber erst wieder nach längerer Medikamentengabe feststellen konnten. Subjektiv berichteten die Versuchspersonen über geringe Müdigkeit und zum Teil, dass sie "tiefer" als sonst geschlafen hätten. Hier taucht die Frage auf, inwiefern das EEG als Spiegel der Vorgänge im Cortex demonstriert, was in tieferen Strukturen vor sich geht. Darauf sei weiter unten nochmals eingegangen. Sicher ist, daß im Gegensatz zu Diazepam, wo sich die Probanden ebenfalls müde zeigten, eine Diskrepanz zwischen EEG-Befund und subjektivem Befinden vorliegt.
Die Wirkung von Barbiturat auf das ZNS sei hier kurz erwähnt: CASPERS und SCHÜTZ beobachteten nach Gaben von geringen Barbital-Dosen das Auftreten von epileptiformen Krampfentladungen bei Ratten. GANGLOFF und MONNIER haben weiterhin gefunden, daß Phenobarbital in niedriger Dosierung den Cortex sensibilisiert. Dieses Phänomen einer gesteigerten Erregbarkeit bleibt nach DOMINO auf die Bezirke von Thalamus und Cortex beschränkt. Es beruht seiner Auffassung nach auf einem "Release Phenomenon", verursacht durch eine Lähmung des

ascendierend-retikulären Systems. Durch Zusatz eines Weckamins zur Barbitursäure wird die etwaige sedierende Wirkung auf das ascendierende retikuläre System abgefangen und somit der Abstand der Ansprechbarkeit von Cortex und tiefer gelegenen Zentren vergrössert. Es ist daher denkbar, dass durch das Weckamin ein Mechanismus ausgelöst wird, der aktiv den Aufbau und die Ausbreitung von Hemmungsfeldern im ZNS fördert oder die vorhandenen Hemmungsapparate in ihrer Aktivität steigert (ASTON et al.).

DH-Ca

DH-Calcium ist ein Abkömmling des DH, das 1938 von PUTNAM und MERRIT in die Therapie der Epilepsie eingeführt wurde. Obwohl es im chemischen Aufbau der Barbitursäure ähnelt (diese leitet sich vom Malonyl-Harnstoff, DH vom Glykolyl-Harnstoff ab) genießt es den Barbituraten gegenüber den Vorteil des fehlenden hypnotischen und depressiven Effektes. Die Patienten fühlen sich durch die Einnahme dieses Medikamentes in ihrem Lebensrhythmus nicht behindert, was für die barbiturathaltigen Medikamente nicht zutrifft (WEINLAND). Die akute Toxizität ist bei oraler Verabreichung relativ niedrig. Als Nebenwirkung fallen hauptsächlich Doppeltsehen und Ataxie auf, weiterhin auch gastro-intestinale Irritationen. Durch aktive Sekretion der Speicheldrüsen von DH kommt es zu der vielbeschriebenen Hypertrophie des Zahnfleisches, die aber durch

eifrige Mundpflege und Zahnfleischmassage verhindert werden kann (LENNOX, JANZ).
DH wird nach oraler Verabreichung nur langsam resorbiert. Bei gesunden Versuchspersonen, die Einzeldosen von 400 mg oral erhielten, wurden die höchsten Blutspiegelwerte nach 4 bis 12 Stunden erreicht (DILL). Bei kranken Versuchspersonen wurden ungefähr 300 mg/die verabreicht.
Die Literatur ist nahezu frei von EEG-Veränderungen nach DH-Einnahme bei vorher normalem Hirnstrombild (ESSIG et al., LITTLE). Bei schon bestehenden Dysrhythmien jedoch kann es nach DH-Applikation zu einer Besserung, wenn nicht Normalisierung des pathologischen EEG kommen, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass DH die Krampfpotentiale unterdrückt. Damit könnte auch die signifikante Abnahme der δ -Wellen frontal in dieser Arbeit zusammenhängen. Interessant ist, dass sich parieto-occipital eine eindeutige Zunahme aller Frequenzen zu erkennen gibt und dies, das sei betont, beim akuten Versuch. DH scheint also schon in geringer Applikationsdosis eine Wirkung am Cortex zu entfalten, die wohl als Weckeffekt anzusehen ist.
Wie bei den drei anderen Medikamenten ist auch bei DH noch nichts Sicheres über den Angriffspunkt am ZNS bekannt. Es hemmt die Erregungsausbreitung in den motorischen Zonen der Hirnrinde und setzt deren Empfindlichkeit gegenüber krampfauslösenden Reizen stark herab. Bestehende Krampfpotentiale werden reduziert. Durch Versuche konnte gezeigt werden, dass Strychnin- und Kokain-Krämpfe von DH nicht verhindert werden was beweist, dass die elektrische Rinden-

erregbarkeit durch DH nicht verändert wird. HARTWEGER schreibt den Hydantoinen eine Wirkung im Sinne einer zentralnervösen Umstimmung zu. Es ist jedoch sicher, dass sich die Wirkung am ZNS von der der Barbiturate grundlegend unterscheidet: Barbiturate greifen subcortical, DH greift cortical an. Über die Angriffspunkte des DH am Endokrinium und der glatten Muskulatur soll in diesem Rahmen nicht berichtet werden.

Bei Betrachtung aller Ergebnisse finden sich keine überraschenden Neuigkeiten mit Ausnahme von Diazepam, bei dem der z.T. stark depressive Effekt in allen Frequenzbereichen auffällig ist. Hier liegt also eine eindeutige EEG-Veränderung bei geringer, einmaliger Dosierung vor.
Teilt man die vier Medikamente in Antikonvulsiva mit Tranquilizer-Effekt und reine Antikonvulsiva ein, so erkennt man aufgrund ihres EEG-Befundes auch ihre Verwandtschaft zueinander. Während Chlordiazepoxid und Diazepam sowohl frontal als auch parieto-occipital im Ganzen gesehen ein Nachlassen der Ausschläge des Frequenzanalysators zeigen, nehmen diese bei CHP-Barbiturat und DH-Ca im parieto-occipitalen Bereich aller Frequenzspektren zu. Da höhere Frequenzen bekanntlich einem höheren Vigilanzgrad entsprechen, sowie langsamere Frequenzen einem niedrigeren Vigilanzgrad gleichzusetzen sind, kann man aus diesen Ergebnissen den hypothetischen Schluss ziehen, dass nach Diazepam in dieser Dosierung der Vigilanzgrad nachlässt. Diazepam erinnert hier an das Einschlaf-EEG, wo es anfangs zu einer "low-voltage Kurve" kommt, und erst nach Erreichen tieferer Schlafstadien eine

Zunahme der langsamen Frequenzen eintritt. Dieser EEG-Befund sowie die Einschlafkurve stimmen mit dem subjektiven Befund der Versuchspersonen überein, die sich müde und nicht mehr konzentrationsfähig zeigten. Chlordiazepoxid erzeugt, wie oben beschrieben, im Gegensatz zu Diazepam eine Zunahme der α-und der β-Wellen. Subjektiv zeigte sich auch der Vigilanzgrad der Versuchspersonen nicht erniedrigt, so dass dieses Medikament in dieser Dosierung keine Müdigkeit und Unkonzentriertheit hervorruft. Es erhebt sich allerdings die Frage, inwieweit es bei dieser einmaligen Einnahme zur Entfaltung einer therapeutischen Wirkung kommt. Dieses Ergebnis bedeutet, nebenbei gesagt, eine Kontraindikation von Diazepam in Situationen, die höchste Konzentrationsfähigkeit erfordern, z.B. Prüfungen.

Gegensätzlich zu den Tranquilizern verhalten sich die eigentlichen Antikonvulsiva. Sowohl CHP-Barbiturat als auch DH-Ca zeigen eine Zunahme aller Frequenzen im parieto-occipitalen Bereich. Betont seien hier die α-und β-Frequenz. In ihrem subjektiven Befinden wiesen die Versuchspersonen nach CHP-Barbiturat-Einnahme Zeichen von Müdigkeit auf. Diese Diskrepanz zwischen EEG und subjektivem Befinden zeigt, dass das EEG wohl als Spiegel der Hirnrindenaktivität, nicht jedoch der subcorticalen Zentren gelten kann. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass CHP-Barbiturat tiefer liegende Zentren dämpft. Das EEG-Bild erinnert an das des Excitations-Stadium der Narkose.

Bei DH-Ca zeigt sich übereinstimmend mit dem Befinden der Versuchspersonen eher eine Anregung als eine Sedierung. Zum Zeitpunkt der Ableitung finden

sich im EEG bei CHP-Barbiturat und DH-Ca übereinstimmende Ergebnisse. Bei beiden Präparaten tritt in dieser Dosierung ein Weckeffekt auf.
Obwohl der chemische Aufbau, der in der Literatur beschriebene Angriffspunkt am ZNS und die Wirkung der einzelnen Substanzen verschieden sind, haben alle vier Medikamente jedoch eines gemeinsam, nämlich einen Abfall im δ -Frequenzbereich.

An dieser Stelle sei kurz auf die biochemischen Angriffspunkte der Antikonvulsiva eingegangen. Dank der Arbeiten von TOWER u.a. haben wir auf diesem Gebiet Einblick gewonnen. Danach sollen die Barbiturate hemmend in den oxydativen Stoffwechsel der Ganglienzelle eingreifen. Es entsteht weniger energiereiches Phosphat, der Krebszyklus wird gestört, allerdings ist noch unbekannt, an welcher Stelle. Lokalisiert sind diese Stoffwechselvorgänge in den Mitochondrien der Ganglienzellen. Eine wichtige Rolle spielt bei diesen Vorgängen die Fähigkeit eines Präparates die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen, damit eine wirksame Konzentration in der Ganglien-Zelle erzielt werden kann.
Die Wirksamkeit des DH liegt wahrscheinlich an der Zellmembran und zwar wird mit DH eine Permeabilitätsverminderung der Membran, und somit eine Hyperpolarisation erreicht, was einer Stabilisierung des Membranpotentials gleichkommt.
Beiden Substanzen ist eines gemeinsam: Sie können das Auftreten von Krampfpotentialen verhindern, sie verhüten die Ausbreitung und Weiterleitung derselben und somit die Anfälle. Diesen Untersuchungen

von TOWER zufolge ist es wohl angebracht, zu sagen, dass die Antikonvulsiva nicht nur an bestimmten Hirnarealen angreifen, sondern die biochemischen Vorgänge im gesamten ZNS beeinflussen.

Wie schon darauf hingewiesen, kann man sich aus dem EEG nur ein Bild über die Vorgänge in der Hirnrinde machen, die zur Formatio reticularis als Zentrum eines unspezifisch aktivierenden Systems (FRIEDEL) enge Beziehungen hat. Laut FRIEDEL erfolgt die Steuerung des Gesamtniveaus des Cortex von der Formatio reticularis aus. Inwieweit die Medikamente bereits in dieser Region Veränderungen verursachen, kann aufgrund dieser Arbeit nicht gesagt werden.
Deswegen sei hier auf die Arbeit von HUBER hingewiesen, der dieselben Medikamente mit Hilfe des ENG untersuchte. Diese Arbeit gibt Einblick in die Vorgänge und Veränderungen, die diese Medikamente subcortical hervorrufen.

Zusammenfassung

Es wird über einen akuten Versuch mit vier antikonvulsiv wirkenden Medikamenten (Chlordiazepoxid, Diazepam, CHP-Barbiturat und DH-Ca) berichtet, die je 20 Versuchspersonen verabreicht wurden. Anschliessend erfolgte die EEG-Ableitung, nachdem vor Einnahme der Tabletten ein Leerwert abgenommen worden war. Ausgewertet wurden die frontale und die parieto-occipitale Ableitung, jeweils zum Ohr. Die rechnerische Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Frequenzanalysators.

Dabei ergaben sich, kurz zusammengefaßt, folgende Ergebnisse:

Als Gemeinsamkeit fiel bei allen vier Medikamenten eine Abnahme der δ -Wellen auf. Der in der Literatur beschriebene "Chlordiazepoxid-Effekt" wurde in der frontalen Ableitung sichtbar. Auffallend war das Hirnstrombild nach der Einnahme von Diazepam. Es erfolgte in allen Frequenzbereichen, frontal wie auch parieto-occipital eine Reduktion der Ausschläge des Analysators. Sämtliche Versuchspersonen fühlten sich entsprechend müde und in ihrer Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigt. Daraus läßt sich folgern, dass Diazepam in Situationen, die gesteigerte Konzentrationsfähigkeit und erhöhte Reaktionsbereitschaft erfordern, auch in geringen Dosen kontraindiziert ist.

CHP-Barbiturat und DH-Ca riefen im EEG, mit Ausnahme der oben schon erwähnten Abnahme der δ-Wellen im frontalen Bereich, keine signifikante

Änderung hervor. Es zeigte sich aber eine zunehmende Tendenz bei den α und β-Wellen. Subjektiv reagierten die Probanden bei CHP-Barbiturat und DH-Ca unterschiedlich. Während sich die Versuchspersonen nach CHP-Barbiturat-Verabreichung eher müde fühlten, waren sie nach DH-Ca-Einnahme "wacher" als sonst. Dies weist auf die verschiedenen Angriffspunkte der beiden Medikamente am ZNS hin. Leider kann das EEG nur Auskunft über die Vorgänge im Cortex geben, aber nicht über die subcorticalen Zentren. Hierzu sei auf die parallel durchgeführte Arbeit von HUBER verwiesen, der die gleichen Medikamente und ihre Auswirkung auf tiefer liegende Zentren, mit Hilfe des ENG, prüfte.

Tabellenanhang

Die folgenden Tabellen geben die absoluten Zahlen, der vom Frequenzanalysator ausgewerteten EEG-Kurven-Ausschnitte an. Die genaue Berechnung ist im Methodik-Kapitel beschrieben.

Folgende Abkürzungen bedeuten:

n Zahl der Versuchspersonen
L Leerwert
M Medikamentenwert

Tabelle 17:	Chlordiazepoxid	Frontale Ableitung zum Ohr
Tabelle 18:	Chlordiazepoxid	Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr
Tabelle 19:	Diazepam	Frontale Ableitung zum Ohr
Tabelle 20:	Diazepam	Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr
Tabelle 21:	CHP-Barbiturat	Frontale Ableitung zum Ohr
Tabelle 22:	CHP-Barbiturat	Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr
Tabelle 23:	DH-Ca	Frontale Ableitung zum Ohr
Tabelle 24:	DH-Ca	Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr

n	L δ	M
1	345	310
2	357	372
3	346	560
4	177	172
5	221	155
6	183	125
7	253	191
8	111	106
9	264	426
10	421	441
11	386	302
12	226	181
13	256	187
14	441	360
15	118	111
16	432	406
17	365	531
18	106	217
19	497	595
20	184	146

n	L ϑ	M
168	168	108
2	269	254
3	212	395
4	145	156
5	173	131
6	201	103
7	230	230
8	76	82
9	168	206
10	360	408
11	341	197
12	338	138
13	131	116
14	355	279
15	94	63
16	385	415
17	289	373
18	86	84
19	484	489
20	100	85

Tab. 17

n	L α	M
1m	165	94
2	217	161,
3	762	783
4	440	797
5	177	144
6	127	12o
7	395	333
8	82	121
9	147	125
10	668	817
11	224	142
12	110	147
13	426	316
14	212	200
15	43	39
16	507	531
17	422	415
18	122	168
19	532	413
20	105	104

n	L β	M
1	217	178
2	334	456
3	591	656
4	148	434
5	167	161
6	230	169
7	136	145
8	96	77
9	164	182
10	395	604
11	150	127
12	218	378
13	367	165
14	214	198
15	49	68
16	378	389
17	338	389
18	123	162
19	456	360
20	131	142

n	L δ	M
1	327	226
2	322	320
3	318	320
4	233	130
5	282	239
6	221	88
7	295	229
8	414	209
9	321	405
10	348	315
11	333	241
12	264	168
13	230	175
14	498	440
15	41	23
16	511	524
17	353	357
18	93	99
19	330	504
20	63	35

n	L ϑ	M
1	116	94
2	224	238
3	236	229
4	245	156
5	201	125
6	118	71
7	269	307
8	193	156
9	229,	208
10	284	265
11	284	209
12	111	112
13	161	121
14	168	115
15	20	9
16	4111	394
17	240	317
18	67	73
19	236	189
20	25	19

Tab. 18

n	L α	M
1	229	126
2	512	561
3	1235	1043
4	896	569
5	718	783
6	170	199
7	663	741
8	345	792
9	430	546
10	833	901
11	782	733
12	206	298
13	595	459
14	318	210
15	18	17
16	1411	1230
17	826	1042
18	269	26ø
19	899	716
20	80	103

n	L β	M
1	284	170
2	574	716
3	513	451
4	409	149
5	296	305
6	153	169
7	205	249
8	224	282
9	197	182
10	553	506
11	324	224
12	339	543
13	400	172
14	177	158
15	25	68
16	385	326
17	329	411
18	128	148
19	361	226
20	25	21

n	L	M
1	328	376
2	361	216
3	302	301
4	446	466
5	320	149
6	347	291
7	405	276
8	365	212
9	431	306
10	482	458
11	412	405
12	288	247
13	290	261
14	219	140
15	397	401
16	456	251
17	349	237
18	487	221
19	344	333
20	317	368

n	L	M
1	417	180
2	274	152
3	220	124
4	208	188
5	180	103
6	253	154
7	129	226
8	252	132
9	369	203
10	268	325
11	201	231
12	169	159
13	287	237
14	330	204
15	306	228
16	230	167
17	520	270
18	311	140
19	257	477
20	329	229

T a b. 19

n	L	M
1	547	273
2	397	246
3	372	207
4	162	107
5	190	174
6	163	133
7	147	74
8	526	427
9	251	214
10	395	187
11	215	107
12	197	145
13	600	629
14	514	332
15	693	439
16	167	114
17	876	222
18	252	174
19	544	521
20	459	378

n	L	M
1	343	199
2	352	230
3	274	250
4	142	114
5	246	181
6	241	193
7	500	435
8	281	254
9	203	342
10	222	475
11	175	231
12	195	211
13	714	711
14	235	310
15	429	383
16	211	208
17	476	422
18	215	361
19	250	218
20	380	483

n	L	δ M
1	482	333
2	423	216
3	322	328
4	539	461
5	281	188
6	255	334
7	541	337
8	328	282
9	347	219
10	388	270
11	229	270
12	315	181
13	463	397
14	93	69
15	412	209
16	341	134
17	287	142
18	269	322
19	545	375
20	341	265

n	L	ϑ M
1	369	239
2	220	187
3	262	220
4	320	190
5	233	155
6	136	144
7	414	223
8	172	205
9	229	140
10	194	165
11	155	163
12	166	122
13	588	420
14	132	84
15	367	138
16	202	111
17	204	69
18	132	146
19	396	225
20	325	230

Tab. 20

n	L	α M
1	929	786
2	798	793
3	886	701
4	327	164
5	636	445
6	379	505
7	1026	970
8	176	729
9	390	497
10	568	297
11	165	135
12	238	277
13	912	961
14	663	634
15	914	590
16	176	112
17	157	234
18	994	838
19	783	1068
20	1039	745

n	L	β M
1	574	385
2	320	352
3	468	332
4	224	148
5	510	421
6	327	307
7	757	672
8	320	309
9	323	323
10	225	221
11	143	151
12	199	222
13	741	711
14	133	93
15	534	215
16	191	139
17	170	231
18	345	167
19	599	364
20	515	652

n	L	δ	M
1	224		127
2	412		330
3	156		109
4	135		138
5	528		499
6	487		381
7	441		364
8	140		148
9	236		297
10	397		410
11	106		93
12	211		159
13	145		140
14	497		320
15	317		390
16	166		189
17	112		116
18	190		150
19	131		122
20	219		166

n	L	ϑ	M
1	134		100
2	201		268
3	141		102
4	133		117
5	336		451
6	311		260
7	355		267
8	183		109
9	188		217
10	306		272
11	88		185
12	175		154
13	103		102
14	484		409
15	329		289
16	193		88
17	124		112
18	108		81
19	115		137
20	330		263

Tab. 21

n	L	α	M
1	227		188
2	215		252
3	319		274
4	207		150
5	294		403
6	252		249
7	212		247
8	283		331
9	86		250
10	693		528
11	246		175
12	371		346
13	97		161
14	532		521
15	459		914
16	135		105
17	387		330
18	177		133
19	153		223
20	514		478

n	L	β	M
1	156		141
2	175		257
3	227		153
4	144		134
5	328		525
6	215		291
7	214		204
8	100		116
9	100		211
10	429		316
11	84		90
12	132		108
13	72		81
14	456		251
15	380		416
16	62		74
17	122		104
18	133		113
19	135		148
20	235		237

n	L δ	M
1	63	63
2	229	218
3	54	67
4	69	57
5	642	658
6	287	285
7	498	395
8	71	63
9	82	572
10	412	641
11	82	43
12	101	86
13	64	28
14	330	463
15	545	589
16	69	53
17	47	56
18	83	100
19	56	59
20	93	129

n	L ϑ	M
1	52	56
2	155	118
3	49	67
4	47	47
5	458	477
6	134	144
7	168	255
8	58	51
9	40	390
10	367	418
11	75	38
12	117	78
13	46	27
14	236	379
15	396	508
16	31	33
17	45	59
18	44	44
19	37	52
20	132	193

Tab. 22

n	L α	M
1	313	280
2	165	320
3	131	171
4	130	157
5	860	904
6	157	322
7	318	905
8	415	310
9	36	673
10	914	752
11	270	163
12	572	286
13	80	96
14	899	906
15	973	1004
16	93	80
17	258	289
18	112	98
19	109	186
20	663	740

n	L β	M
1	102	112
2	143	200
3	53	59
4	97	92
5	394	548
6	170	287
7	187	239
8	88	66
9	50	432
10	534	443
11	60	43
12	95	68
13	51	39
14	361	471
15	599	621
16	35	37
17	65	80
18	64	49
19	80	81
20	133	153

n	L δ	M
1	178	188
2	224	157
3	217	179
4	155	107
5	244	238
6	156	214
7	111	191
8	239	133
9	441	395
10	140	138
11	118	120
12	365	346
13	456	284
14	211	168
15	145	137
16	184	149
17	166	193
18	112	95
19	190	153
20	131	117

n	L ϑ	M
1	127	122
2	134	98
3	173	203
4	93	79
5	159	139
6	141	153
7	76	68
8	97	76
9	355	349
10	183	129
11	94	63
12	289	311
13	230	259
14	175	176
15	103	112
16	100	111
17	193	112
18	124	91
19	108	108
20	115	125

Tab. 23

n	L α	M
1	106	97
2	227	195
3	417	428
4	86	74
5	423	407
6	319	345
7	82	70
8	124	141
9	212	266
10	293	402
11	43	66
12	422	382
13	167	191
14	371	296
15	97	152
16	105	98
17	135	142
18	387	267
19	177	171
20	153	182

n	L β	M
1	80	77
2	156	120
3	183	151
4	83	88
5	173	153
6	227	206
7	96	64
8	125	115
9	214	254
10	100	150
11	49	60
12	338	369
13	211	247
14	132	98
15	72	104
16	131	159
17	62	77
18	122	98
19	133	111
20	80	58

n	L δ	M
1	66	92
2	63	68
3	172	219
4	464	415
5	105	122
6	54	57
7	414	397
8	61	43
9	498	326
10	71	104
11	41	70
12	353	429
13	341	166
14	101	57
15	64	90
16	63	85
17	69	106
18	47	57
19	83	118
20	56	51

n	L ιε	M
1	35	102
2	52	55
3	175	236
4	481	374
5	85	85
6	49	48
7	193	237
8	45	41
9	168	171
10	58	94
11	20	68
12	240	382
13	202	188
14	117	54
15	46	47
16	25	68
17	31	53
18	45	49
19	44	67
20	37	39

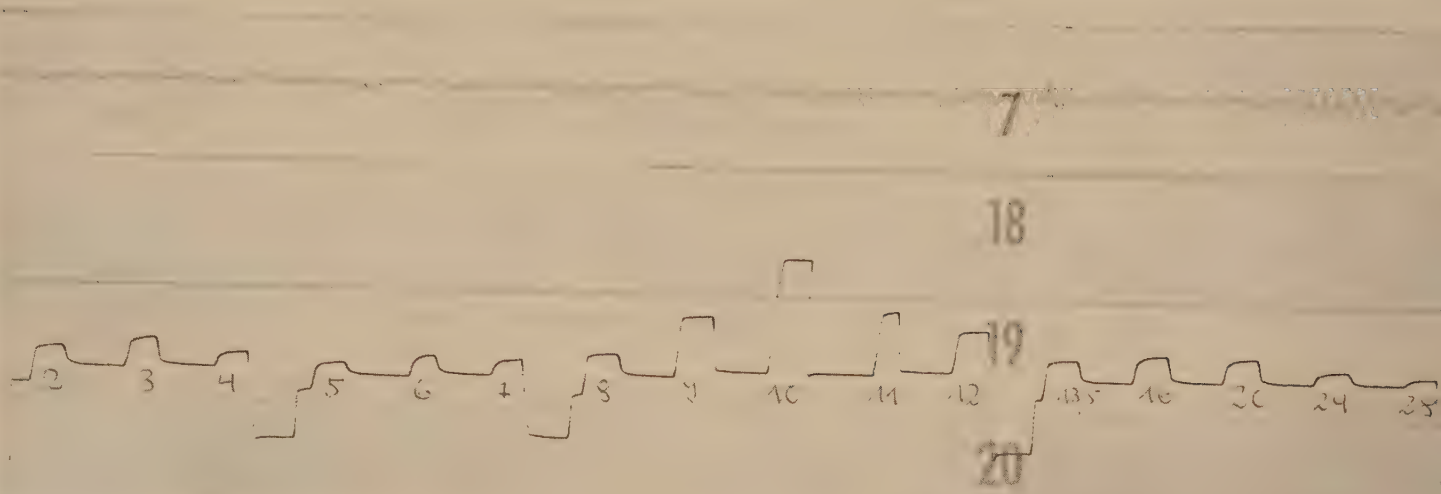
Tab. 24

n	L α	M
1	55	97
2	313	204
3	835	909
4	329	400
5	524	554
6	131	156
7	345	555
8	146	126
9	318	419
10	415	585
11	18	110
12	826	928
13	176	268
14	572	305
15	80	95
16	80	289
17	93	96
18	258	269
19	112	117
20	109	81

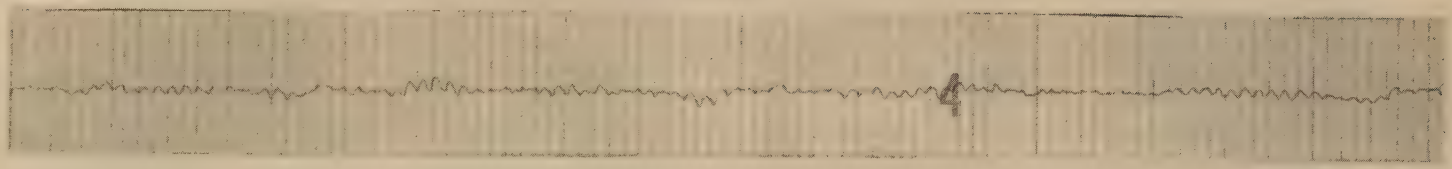
n	L β	M
1	33	56
2	102	100
3	475	324
4	218	239
5	164	162
6	53	53
7	224	233
8	54	63
9	177	365
10	88	138
11	25	46
12	329	535
13	191	261
14	95	53
15	51	53
16	25	65
17	35	45
18	65	78
19	64	65
20	80	58

Kurve 1: E.W., 24 J.
Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr.

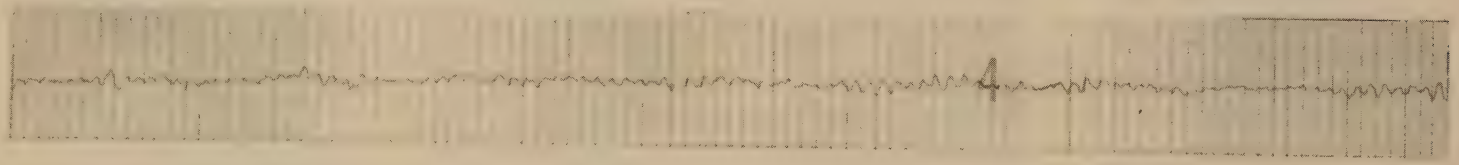
Der gezeigte EEG-Kurvenausschnitt entspricht der Länge, eines vom Frequenzanalysator aufgezeichneten Frequenzspektrums (unteres Bild).
Die ausgewerteten Frequenzen sind unter der jeweiligen Ausschlaghöhe angegeben.



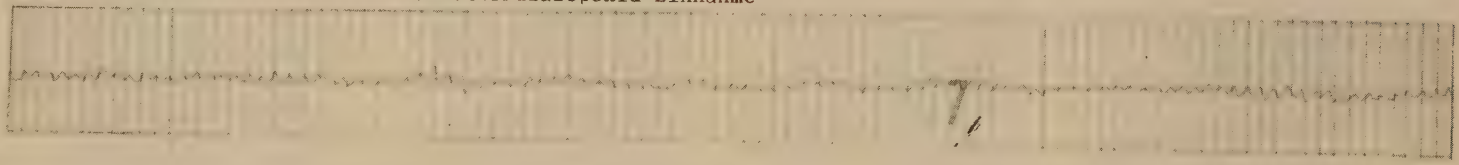
Kurve 2: H.G.K., 24 J. Frontale Ableitung zum Ohr.
Vor Chlordiazepoxid-Einnahme



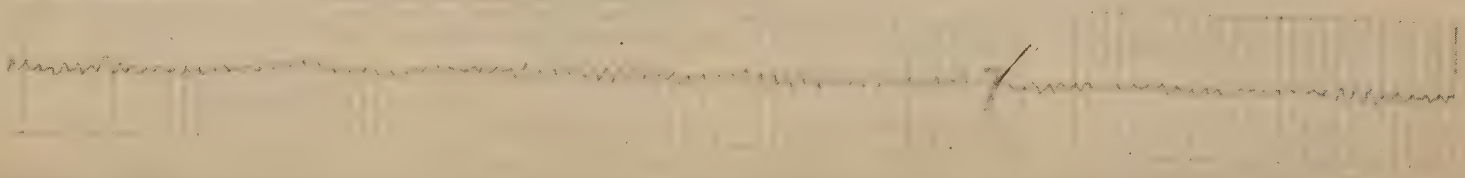
Kurve 3: Nach Chlordiazepoxid-Einnahme



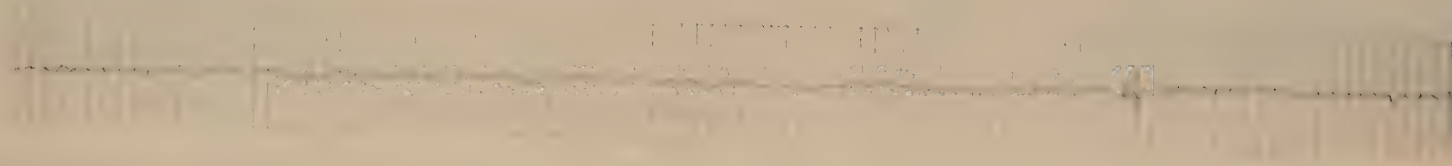
Kurve 4: Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr.
Vor Chlordiazepoxid-Einnahme



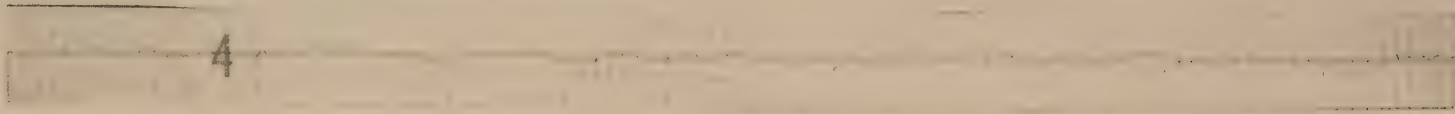
Kurve 5: Nach Chlordiazepoxid-Einnahme



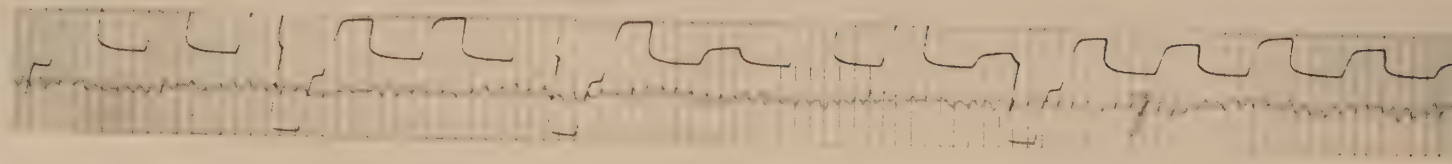
Kurve 6: E.W., 24 J. Frontale Ableitung zum Ohr.
Vor Diazepam-Einnahme



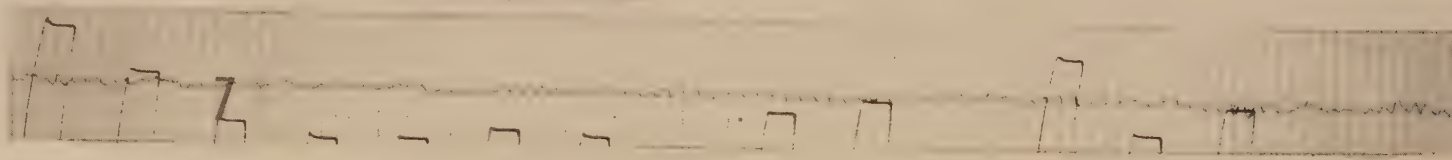
Kurve 7: Nach Diazepam-Einnahme



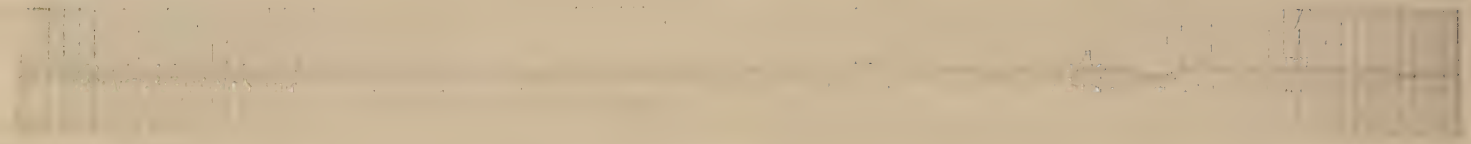
Kurve 8: Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr.
Vor Diazepam-Einnahme



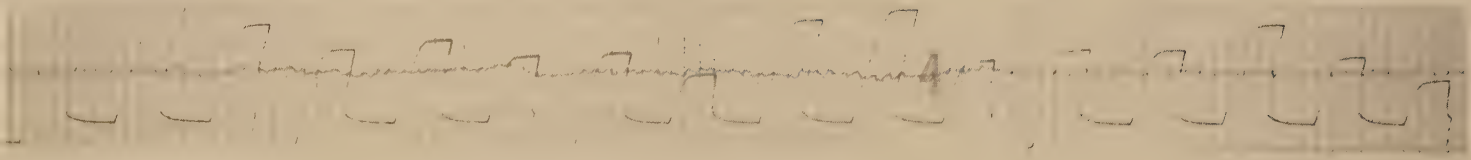
Kurve 9: Nach Diazepam-Einnahme



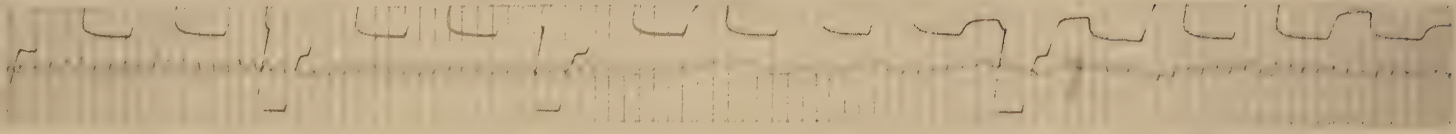
Kurve 10: E.W., 24 J. Frontale Ableitung zum Ohr.
Vor CHP- Barbiturat-Einnahme



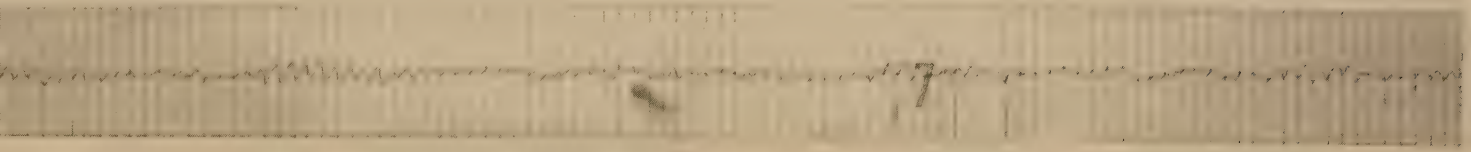
Kurve 11: Nach CHP- Barbiturat-Einnahme



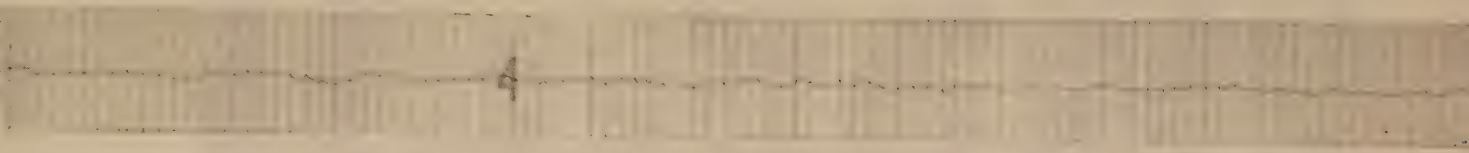
Kurve 12: Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr.
Vor CHP- Barbiturat-Einnahme



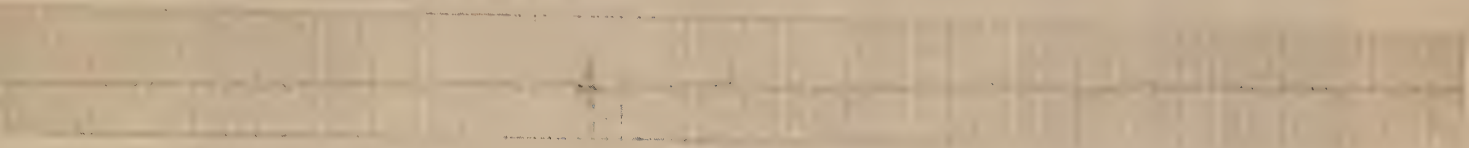
Kurve 13: Nach CHP- Barbiturat-Einnahme



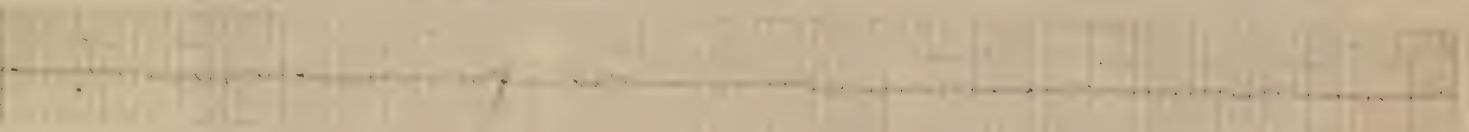
Kurve 14: E.L., 22 J. Frontale Ableitung zum Ohr.
Vor DH-Ca-Einnahme



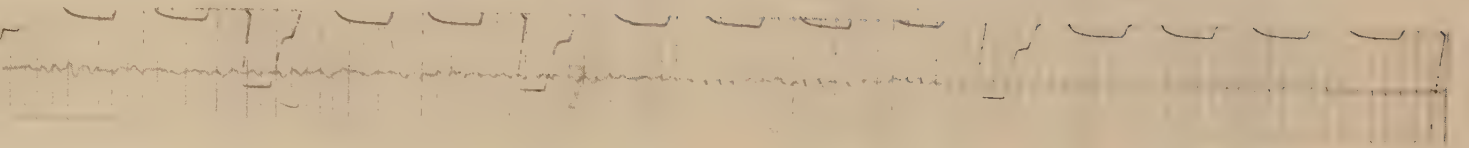
Kurve 15: Nach DH-Ca-Einnahme



Kurve 16: Parieto-occipitale Ableitung zum Ohr.
Vor DH-Ca Einnahme



Kurve 17: Nach DH-Ca-Einnahme



Literaturverzeichnis

AIVAZIAN, G.H.: Clinical evaluation of diazepam. Dis.Nerv. Syst. 25, 401-405 (1964)

ALLISTER, L.E. and BARTHEL, C.A.: Changings in the EEG during chronic administration of tranquillizing drugs. Electroenc. and clin. Neurophysiology 11, 792-796 (1959)

ASTON, R. and DOMINO E.F.: Differential effects of phenobarbital, pentobarbital and diphenylhydantoin on motor cortical and reticular thresholds in the rhesus monkey. Ann. Psychopharmacologia 2, 304-317 (1961)

BARSA, J.A. and SAUNDERS, J.C.: Comparative study of chlordiazepoxide and diazepam. Dis. Nerv.Syst. 25, (4), 244-247 (1964)

BRENNER, F.: Action de différentes narcotiques sur les activités électriques spontanées et reflexe du cortex cerebral. Compt. rend. Soc. de biol. 121, 861-866 (1936)

BRENNER, F.: Différence d'action de la narcose éthérique et du somneil barbiturique sur les réactions sensorielles acoustiques du cortex cerebral. Signification de cette différence en ce qui concerne le mécanisme du somneil. Compt. rend. Soc. de biol. 124, 90-95 (1936)

CANGER, R. und WAHL, L.: Die Behandlung der Epilepsie mit Maliasin. Nervenarzt 10,476-478 (1968)

DI FRANCESCO, A.: Diazepam, a new Tranquilizer. Am. J. Psych. 119 (10), 989-990 (1963)

DILL, W.A., KAZENKO, A., WOLF, L.M. and GLAZKO, A.J.: Studies on 5,5-Diphenylhydantoin (Dilantin) in animals and men. J.Pharm. & Exper. Ther. 118, 270-279 (1956)

DOMINO, E.F.: Sites of action of some central nervous system depressants. Ann. Rev. of. Pharmacol. 2, 215-250 (1962)

DROHOKI, Z. und DROHOKA, I.: Etude électroencéphalographique de la localisation pharmacologique des narcotiques. Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap. 62, 265-279 (1939)

EISENMANN, M. und FRIEDEL, B.: Änderung der photosensiblen Reizschwelle im EEG durch zentralwirksame Drogen. Ärztliche Forschung 5, 149-162, (1968)

ELLIS, N.W. and LAST, S.L.: Analysis of the normal EEG. Lancet 264, 112-114 (1953)

ESSIG, C.F. and FRAZER, H.F.: Electroencephalographic changes during use and withdrawal of barbiturates in moderate dosage. Electroenc. clinic. Neurophysiol. 10, 649-656 (1958)

FELDMAN, P.E.: An analysis of the efficacy of diazepam. J. Neuropsych. 3 (Suppl.1), 62-67, 83-9o (1962)

FISCHGOLD, H., JOLIVET, G. und MATHIS, P.: Analyse de fréquence et integration optique en Electroencephalographie. Electroenceph. clinic. Neurophysiol. 13, 123 (1961)

FRIEDEL, B.: Electroencephalogramm der Anfallkrankheiten. "Epilepsie und ihr Randgebiet in Klinik und Praxis." 271-342, Lehmanns-Verlag

GÄNSHIRT, H.: Electroencephalographie. Materia Medica Nordmark Nr. 48

GANGLOFF, H. and MONNIER, M.: The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of the cortex, diencephalon and rhinencephalon in the unanaesthisized rabbit. Electroenc. clinic. Neurophysiol. 9, 43 (1957)

GIBBS, F.A. and GIBBS, E.L.: Clinical and pharmacological correlates of fast activity in EEG. J. of Neuropsych. 3, (1) 73-78 (1962)

GIBBS, F.A., GIBBS, E.L. and LENNOX, W.G.: Effect of the EEG of certain drugs which influence nervous activity. Arch. Int. Med. 60, 154-166 (1937)

GIBBS, F.A. and MALTBY, G.L.: Effect on the electrical activity of the cortex of certain depressant and stimulant drugs. J. Pharm. & Exp. Ther. 78, 1-10 (1943)

HAAS, H.: Der Wirkungsmechanismus des 1-1-Cyclohexyl-2-methylaminopropan-5,5-phenyläthylbarbiturats und seine Eignung als Antiepileptikum. Vergleichende Studien mit Phenobarbital. Arzneimittelforschung 13, 613-624 (1963)

HEISE, G.A. and BOFF, E.: Taming action of chlordiazepoxide. Fed. Proc. 20, 393 (1961)

HUBER, N.: Auswirkungen verschiedener zentral wirksamer, antikonvulsiv wirkender Medikamente auf das ENG im akuten Versuch. Inaug. Diss. Tübingen, 1970 (in Druck)

JANZ, D.: Epilepsiebehandlung mit Hydantoinpräparaten. Nervenarzt 21, 113-119 (195o)

JANZEN, R.: Klinisches EEG (7. Kongreß der Deutschen EEG-Gesellschaft). Springer, Berlin (1961)

JANZEN, R. und FUHRMANN, W.: Grundlagen und Grenzen des klinischen EEG. Klin. Wschr. Berlin 752-766 (1951)

JEAVONS, P.M.: The effect of chlordiazepoxide in the EEG. Epilepsia 3, 110-116 (1962)

JUNG, R.: Electroencephalographie. In: Handb. d.Inn.Med. 4. Aufl. V.Band, 1.Teil,Springer, Berlin (1953)

KAIM, S.C. and ROSENSTEIN, J.N.: Experience with chlordiazepoxide (Librium) in the management of epilepsy. J. Neuropsych. In press

KAISER, E., PETERSEN, J., SELLDEN, U. und KAYAWA, N.: Band-Frequency-Analysis. EEG 17, 76-80 (1964)

KESHINER, A. and LLOYD-SMITH, D.L.: Effect of intravenous chlordiazepoxide on the EEG with some clinical observations. J.Nerv.Ment. Dis. 134, 218-227 (1962)

KRONMÜLLER, A.E.: Einführung in das klinische EEG. J.F. Lehmanns-Verlag, (1944)

KUSCHINSKY-LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 3. Auflage G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1967)

LENNOX, W.G.: Influence of drugs on the human EEG Am. J. Psych. 102, 799-804 (1946)

LITTLE, S.C.: Changes in the EEG following administration of mesantoin (methyl-phenyl-ethyl-hydantoin) EEG clin. Neurophys. 1, 325-332 (1949)

LOWELL, O. and RANDALL, L.O.: Pharmacology of chlordiazepoxide. Dis. Nerv. Syst. 7, 7-15 (1961)

MERRIT, H.H. and PUTNAM, T.J.: Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivates. Science 85, 525-526 (1937)

METCALF, D.R. and WHITLEY, D.J.: Experience with diazepam in an electroencephalography laboratory controlled evaluation. Am. J. Psych. 120 (11), 1114-1115 (1964)

MONROE, R.R., KRAMER, M.D., GOULDING, R. and WISE, S.: EEG activation of patients receiving phenothiazines and chlordiazepoxide. J. Nerv. Ment. Dis. 141 (1), 100-107 (1965)

PODIWINSKY, F.: Erfahrungen mit dem Benzodiazepinderivat Valium. Wien.Med.Eschr. 32, 649-652 (1965)

PENIN, H.: Wirkung und Indikation eines neuen Antiepileptikums. Dtsch. Med. Wschr. 89, 1683-1690 (1964)

PUTNAM, T.J. and HOEFER, P.F.H.: Physiologic and clinical aspects of the EEG. Arch. Neurol. Psychiat. Chicago 51, 581-584 (1944)

RANDALL, L.O.: Pharmacology of methaminodiazepoxide Dis. Nerv. Syst. 21, 7-15 (1960)

RANDALL, L.O., HEISE, G.A., SCHALLEK, W., BAGDON, R.E., BANZINGER, R., BORIS, A., MOC, R.A. and ABRAMS, W.B.: Pharmacological and clinical studies on Valium. A new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. Curr. Ther. Res. 3, 405-425 (1961)

SCHALLEK, W. and JEW, N.: Effects of Methaminodiazepoxide "H 1" on septal rats. Fed. Proc. 19, 24 (1960)

SCHALLEK, W. and KUEHN, J. and Jew, N.: Effects of chlordiazepoxide and other psychotropic agents on the limbic system of the brain. Paper presented at the New York Academy of Sciences. April 1961

SCHIEFER, J., BREYER, F.J., SCHEFFNER, D.: Erfahrungen mit Maliasin bei der Behandlung anfallskranker Kinder. Med. Welt 19, 2420-2424 (1968)

SCHMID, E.: Psychopharmaka: Begriffsbestimmung, Klassifizierung und Wirkungsweise. Dtsch. Med.Journal, 16. Jahrgang, Heft 4, 119-122 (1965)

SCHMID, E. und SCHEIFFARTH, F.: Zur Anwendung von Monoaminooxydase Inhibitoren in der Inneren Medizin. Arzneimittelforschung 612-616 (1961)

SCHÜTZ, E. und CASPERS, M.: Über die bioelektrische Hirnrindenaktivität und ihre Steuerung durch Stammhirnstrukturen. Z.Ges.Inn.Med. Grenzgebiete 1-11, 1959

SMITH, M.E.: A comparative controlled study with chlordiazepoxide. Am. J. Psych. 117, 362-363 (1960)

SVENSON, S.E. and GORDON, L.E.: Diazepam: A. progress report. Curr. Ther. Research, Vol. 7,6, 367-391 (1965)

SWINYARD, E.A., BROWN, W.C. and GOODMAN, L.S.: Comparative essays of antiepileptic drugs in mice and rats. J. Pharm. & Exp. Ther. 106, 319-330 (1952)

TOMAN, J.E.P. and DAVIS, J.P.: The effect of drugs upon the electrical activity of the brain. J. of Pharm. 97, 2, 425-492 (1949)

TOWER, D.B.: Neurochemistry of epilepsy. American lectures series, Publication Number 359

TOWLER, M.: Librium: A preliminary report. Presented at the Southern Encephalographic Society Meeting, Nov. 1960

TOWLER, B.D., BEALL, J.B., KING, M.D.: Drug effects on the electroencephalographic pattern, with specific consideration of Diazepam. Southern Medical Journal 8, 832-838 (1962)

TURNER, W.J., KRUMHOLTZ, W.V. and MERLIS, S.: The effects of Librium on the Human EEG. Am. EEG Meeting, Boston, 196o

VALAVCA, J., MATOUSEK, M. and ROUBICEK, J.: An EEG frequency analysis and GSR study. EEG 22, 176-177 (1967)

WEBER, E.: Grundriss der biologischen Statistik. Fischer-Verlag, Jena 1964, 4. Auflage

WEINLAND, W.L.: Hydantoine in der Epilepsiebehandlung. Nervenarzt 21,3 , 119-124 (195o)

WINFIELD, D.L.: The use of diazepam in clinical electro-encephalography. Dis. Nerv.Syst. 24, 542-547 (1963)

WINFIELD, D.L. and AIVAZIAN, G.H.: Librium therapy and EEG correlates. J.Nerv.Ment.Dis. 133, 24o-246 (1961)

Lebenslauf

Ich, Johanna Huber geb. Körber, wurde am 13. 7. 1943 als Tochter des Reichsbankinspektors Johann Friedrich Körber, der 1944 gefallen ist, und seiner Ehefrau Marie, geb. Wißmeyer, in Reutlingen geboren.

Im Jahr 1949 trat ich in die Volksschule in Reutlingen ein, bestand 1953 die Aufnahmeprüfung zum Isolde-Kurz-Gymnasium, wo ich 1962 das Abitur im sprachlichen Zug mit dem Kleinen Latinum ablegte.

Im Sommersemester 1962 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Tübingen, legte dort am 28. 3. 1963 das Vorphysikum, und am 10. 4. 1965 das Physikum ab. Nach je einem Semester in Hamburg und Innsbruck kehrte ich im Sommersemester 1966 nach Tübingen zurück und bestand dort am 30. 7. 1968 das medizinische Staatsexamen.

Am 1. 7. 1970 erlangte ich die Approbation als Arzt.